

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
15. Mai 2003 (15.05.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/040293 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷:

C12N

(74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGE-
SELLSCHAFT; 67056 Ludwigshafen (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP02/12137

(22) Internationales Anmeldedatum:

31. Oktober 2002 (31.10.2002)

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache:

Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

101 54 181.3 5. November 2001 (05.11.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE];
67056 Ludwigshafen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
curasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ZELDER, Oskar
[DE/DE]; Franz-Stützel-Strasse 8, 67346 Speyer (DE).
POMPEJUS, Markus [DE/DE]; Wenjenstrasse 21, 67251
Freinsheim (DE). SCHRÖDER, Hartwig [DE/DE]; Ben-
zstrasse 4, 69226 Nussloch (DE). KRÖGER, Burkhard
[DE/DE]; Im Waldhof 1, 67117 Limburgerhof (DE).
KLOPPROGGE, Corinna [DE/DE]; Diemersteinstrasse
3, 67065 Ludwigshafen (DE). HABERHAUER, Gregor
[DE/DE]; Moselstrasse 42, 67117 Limburgerhof (DE).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: GENES CODING FOR STRESS RESISTANCE AND TOLERANCE PROTEINS

(54) Bezeichnung: GENE DIE FÜR STRESSRESISTENZ- UND TOLERANZ-PROTEINE CODIEREN

(57) Abstract: The invention relates to novel nucleic acid molecules, the use thereof in the construction of bio-engineered improved microorganisms and to methods for the production of fine chemicals, especially amino acids, with the aid of said bio-engineered improved microorganisms.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft neue Nukleinsäuremoleküle, deren Verwendung zur Konstruktion von gentechnisch verbesserten Mikroorganismen und Verfahren zur Herstellung von Feinchemikalien, insbesondere Aminosäuren mit Hilfe dieser gentechnisch verbesserten Mikroorganismen.

WO 03/040293 A2

Gene die für Stressresistenz- und Toleranz-Proteine codieren

Hintergrund der Erfindung

5

Bestimmte Produkte und Nebenprodukte von natürlich-vorkommenden Stoffwechselprozessen in Zellen werden in vielen Industriezweigen verwendet, einschließlich der Nahrungsmittel-, Futtermittel-, Kosmetik- und pharmazeutischen Industrie. Diese Moleküle, die
10 gemeinsam als "Feinchemikalien" bezeichnet werden, umfassen organische Säuren, sowohl proteinogene als auch nicht-proteinogene Aminosäuren, Nukleotide und Nukleoside, Lipide und Fettsäuren, Diole, Kohlehydrate, aromatische Verbindungen, Vitamine und Cofaktoren sowie Enzyme. Ihre Produktion erfolgt am besten mit-
15 tels Anzucht von Bakterien im Großmaßstab, die entwickelt wurden, um große Mengen des jeweils gewünschten Moleküls zu produzieren und sezernieren. Ein für diesen Zweck besonders geeigneter Organismus ist *Corynebacterium glutamicum*, ein gram-positives, nicht-pathogenes Bakterium. Über Stammselektion ist eine Reihe von
20 Mutantenstämmen entwickelt worden, die ein Sortiment wünschenswerter Verbindungen produzieren. Die Auswahl von Stämmen, die hinsichtlich der Produktion eines bestimmten Moleküls verbessert sind, ist jedoch ein zeitaufwendiges und schwieriges Verfahren.

25 Zusammenfassung der Erfindung

Diese Erfindung stellt neuartige Nukleinsäuremoleküle bereit, die sich zur Identifizierung oder Klassifizierung von *Corynebacterium glutamicum* oder verwandten Bakterienarten verwenden lassen. *C.*
30 *glutamicum* ist ein gram-positives, aerobes Bakterium, das in der Industrie für die Produktion im Großmaßstab einer Reihe von Feinchemikalien, und auch zum Abbau von Kohlenwasserstoffen (bspw. beim Überlaufen von Rohöl) und zur Oxidation von Terpenoiden gemeinhin verwendet wird. Die Nukleinsäuremoleküle können daher zum
35 Identifizieren von Mikroorganismen eingesetzt werden, die sich zur Produktion von Feinchemikalien, bspw. durch Fermentationsverfahren, verwenden lassen. *C. glutamicum* selbst ist zwar nicht-pathogen, jedoch ist es mit anderen *Corynebacterium*-Arten, wie *Corynebacterium diphtheriae* (dem Erreger der Diphtherie) verwandt,
40 die bedeutende Pathogene beim Menschen sind. Die Fähigkeit, das Vorhandensein von *Corynebacterium*-Arten zu identifizieren, kann daher auch eine signifikante klinische Bedeutung haben, z.B. bei diagnostischen Anwendungen. Diese Nukleinsäuremoleküle können zudem als Bezugspunkte zur Kartierung des *C. glutamicum*-Genoms oder
45 von Genomen verwandter Organismen dienen.

Diese neuen Nukleinsäuremoleküle codieren Proteine, die hier als Streß-, Resistenz- und Toleranz-(SRT)-Proteine bezeichnet werden. Diese SRT-Proteine können bspw. *C. glutamicum* ermöglichen, unter Bedingungen zu überleben, die für diesen Mikroorganismus chemisch oder umweltmäßig gefährlich sind. Aufgrund der Verfügbarkeit von Klonierungsvektoren zur Verwendung in *Corynebacterium glutamicum*, wie bspw. offenbart in Sinskey et al., US-Patent Nr. 4 649 119, und Techniken zur genetischen Manipulation von *C. glutamicum* und den verwandten *Brevibacterium*-Arten (z.B. *lactofermentum*) Yoshihama et al., J. Bacteriol. 162 (1985) 591-597; Katsumata et al., J. Bacteriol. 159 (1984) 306-311; und Santamaria et al. J. Gen. Microbiol. 130 (1984) 2237-2246), lassen sich die erfindungsgemäßen Nukleinsäuremoleküle zur genetischen Manipulation dieses Organismus verwenden, um es als Produzenten von einer oder mehreren Feinchemikalien besser und effizienter zu machen, durch die Fähigkeit dieser Proteine, das Wachstum und die Vermehrung von *C. glutamicum* (und auch die kontinuierliche Produktion von einer oder mehreren Feinchemikalien) unter Bedingungen zu ermöglichen, die gewöhnlich das Wachstum des Organismus behindern, bspw. solchen Bedingungen, denen man bei der fermentativen Anzucht im Großmaßstab häufig begegnet. Man kann bspw. durch Überexpression oder genetische Manipulation eines hitzschockinduzierten Proteasemoleküls, so daß es optimale Aktivität aufweist, die Fähigkeit des Bakteriums zum Abbau falsch gefalteter Proteine verbessern, wenn das Bakterium hohen Temperaturen ausgesetzt ist. Wenn weniger falsch gefaltete (und möglicherweise falsch regulierte oder nicht funktionelle) Proteine mit den normalen Reaktionsmechanismen in der Zelle wechselwirken, wird die Fähigkeit der Zelle vergrößert in einer solchen Kultur normal zu funktionieren, was wiederum eine erhöhte Überlebensfähigkeit bietet. Dieser Gesamtanstieg der Anzahl von Zellen mit größerer Lebensfähigkeit und Aktivität in der Kultur sollte aufgrund der relativ größeren Zahl von Zellen, die diese Chemikalien in der Kultur produzieren, auch einen Anstieg der Ausbeute, Produktion und/oder Effizienz der Produktion von einer oder mehreren gewünschten Feinchemikalien bewirken.

Diese Erfindung stellt neue SRT-Nukleinsäuremoleküle bereit, die SRT-Proteine codieren, die bspw. *C. glutamicum* ermöglichen können, unter Bedingungen zu überleben, die chemisch oder umweltmäßig für diesen Mikroorganismus gefährlich sind. Nukleinsäuremoleküle, die ein SRT-Protein codieren, werden hier als SRT-Nukleinsäuremoleküle bezeichnet. Bei einer bevorzugten Ausführungsform nimmt das SRT-Protein an einem Stoffwechselweg teil, der es ermöglicht, daß *C. glutamicum* unter Bedingungen überlebt, die entweder chemisch oder ökologisch für diesen Mikroorganismus gefähr-

lich sind. Beispiele für diese Proteine werden von den in Tabelle 1 aufgeführten Genen codiert.

Ein Aspekt der Erfindung betrifft folglich isolierte Nukleinsäuremoleküle (bspw. cDNAs), umfassend eine Nukleotidsequenz, die ein SRT-Protein oder biologisch aktive Abschnitte davon codiert, sowie Nukleinsäurefragmente, die sich als Primer oder Hybridisierungs sonden zum Nachweisen oder zur Amplifikation von SRT-codierender Nukleinsäure (bspw. DNA oder mRNA) eignen. Bei besonders bevorzugten Ausführungsformen umfaßt das isolierte Nukleinsäuremolekül eine der in Anhang A aufgeführten Nukleotidsequenzen oder den codierenden Bereich oder ein Komplement davon von einer dieser Nukleotidsequenzen. In anderen bevorzugten Ausführungsformen codiert das isolierte Nukleinsäuremolekül eine der in Anhang B aufgeführten Aminosäuresequenzen. Die bevorzugten erfindungsgemäßen SRT-Proteine besitzen ebenfalls vorzugsweise mindestens eine der hier beschriebenen SRT-Aktivitäten.

Als Anhang A werden im folgenden die Nukleinsäuresequenzen des Sequenzprotokolls zusammen mit den in Tabelle 1 beschriebenen Sequenzveränderungen an der jeweiligen Position definiert.

Als Anhang B werden im folgenden die Polypeptidsequenzen des Sequenzprotokolls zusammen mit den in Tabelle 1 beschriebenen Sequenzveränderungen an der jeweiligen Position definiert.

Bei einer weiteren Ausführungsform ist das isolierte Nukleinsäuremolekül mindestens 15 Nukleotide lang und hybridisiert unter stringenten Bedingungen an ein Nukleinsäuremolekül, das eine Nukleotidsequenz aus Anhang A umfaßt. Das isolierte Nukleinsäuremolekül entspricht vorzugsweise einem natürlich vorkommenden Nukleinsäuremolekül. Die isolierte Nukleinsäure codiert stärker bevorzugt ein natürlich vorkommendes *C. glutamicum*-SRT-Protein oder einen biologisch aktiven Abschnitt davon.

Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft Vektoren, bspw. rekombinante Expressionsvektoren, die die erfindungsgemäßen Nukleinsäuremoleküle enthalten, und Wirtszellen, in die diese Vektoren eingebracht worden sind. Bei einer Ausführungsform wird zur Herstellung eines SRT-Proteins eine Wirtszelle verwendet, die in einem geeigneten Medium gezüchtet wird. Das SRT-Protein kann dann aus dem Medium oder der Wirtszelle isoliert werden.

Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft einen genetisch veränderten Mikroorganismus, bei dem ein SRT-Gen eingebracht oder verändert worden ist. Das Genom des Mikroorganismus ist bei einer Ausführungsform durch Einbringen mindestens eines erfindungsgemä-

ßen Nukleinsäuremoleküls verändert worden, das die mutierte SRT-Sequenz als Transgen codiert. Bei einer anderen Ausführungsform ist ein endogenes SRT-Gen im Genom des Mikroorganismus durch homologe Rekombination mit einem veränderten SRT-Gen verändert, 5 z.B. funktionell disruptiert, worden. Der Mikroorganismus gehört bei einer bevorzugten Ausführungsform zur Gattung *Corynebacterium* oder *Brevibacterium*, wobei *Corynebacterium glutamicum* besonders bevorzugt ist. Der Mikroorganismus wird in einer bevorzugten Ausführungsform auch zur Herstellung einer gewünschten Verbindung, 10 wie einer Aminosäure, besonders bevorzugt Lysin, verwendet.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform sind Wirtszellen, die mehr als eine der in Anhang A beschriebenen Nukleinsäuremoleküle besitzen. Solche Wirtszellen lassen sich auf verschiedene dem 15 Fachmann bekannte Wege herstellen. Beispielsweise können sie durch Vektoren, die mehrere der erfindungsgemäßen Nukleinsäuremoleküle tragen, transfiziert werden. Es ist aber auch möglich mit einem Vektor jeweils ein erfindungsgemäßes Nukleinsäuremolekül in die Wirtszelle einzubringen und deshalb mehrere Vektoren entweder 20 gleichzeitig oder zeitlich abgestuft einzusetzen. Es können somit Wirtszellen konstruiert werden, die zahlreiche, bis zu mehreren Hundert der erfindungsgemäßen Nukleinsäuresequenzen tragen. Durch eine solche Akkumulation lassen sich häufig überadditive Effekte auf die Wirtszelle hinsichtlich der Feinchemikalien-Pro- 25 dukktivität erzielen.

Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft ein isoliertes SRT-Protein oder einen Abschnitt, bspw. einen biologisch aktiven Abschnitt davon. Das isolierte SRT-Protein oder sein Abschnitt be- 30 sitzt in einer bevorzugten Ausführungsform die Fähigkeit, das Überleben von *C. glutamicum* unter Bedingungen zu erhöhen, die für diesen Mikroorganismen chemisch oder ökologisch gefährlich sind. Bei einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist das isolierte SRT-Protein oder ein Abschnitt davon hinreichend homolog zu einer 35 Aminosäuresequenz von Anhang B, so daß das Protein oder sein Abschnitt weiterhin die Fähigkeit behält, das Überleben von *C. glutamicum* unter Bedingungen zu erhöhen, die für diesen Mikroorganismen chemisch oder ökologisch gefährlich sind.

40 Die Erfindung betrifft zudem ein isoliertes SRT-Proteinpräparat. Das SRT-Protein umfaßt bei bevorzugten Ausführungsformen eine Aminosäuresequenz aus Anhang B. Bei einer weiteren bevorzugten Ausführungsform betrifft die Erfindung ein isoliertes Vollängenprotein, das zu einer vollständigen Aminosäuresequenz aus Anhang 45 B (welche von einem offenen Leseraster in Anhang A codiert wird) im wesentlichen homolog ist.

Das SRT-Polypeptid oder ein biologisch aktiver Abschnitt davon kann mit einem Nicht-SRT-Polypeptid funktionsfähig verbunden werden, damit ein Fusionsprotein entsteht. Dieses Fusionsprotein hat bei bevorzugten Ausführungsformen eine andere Aktivität als das
5 SRT-Protein allein und ergibt bei anderen bevorzugten Ausführungsformen erhöhte Ausbeuten, eine erhöhte Produktion und/oder Effizienz der Produktion einer gewünschten Feinchemikalie aus *C. glutamicum*. Die Integration dieses Fusionsproteins in eine Wirtszelle moduliert bei besonders bevorzugten Ausführungsformen
10 die Produktion einer gewünschten Verbindung von der Zelle.

Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer Feinchemikalie. Das Verfahren sieht die Anzucht einer Zelle vor, die einen Vektor enthält, der die Expression eines erfindungsgemäßen SRT-Nukleinsäuremoleküls bewirkt, so daß
15 eine Feinchemikalie produziert wird. Dieses Verfahren umfaßt bei einer bevorzugten Ausführungsform zudem den Schritt der Gewinnung einer Zelle, die einen solchen Vektor enthält, wobei die Zelle mit einem Vektor transfiziert ist, der die Expression einer SRT-Nukleinsäure bewirkt. Dieses Verfahren umfaßt bei einer weiteren bevorzugten Ausführungsform zudem den Schritt, bei dem die Feinchemikalie aus der Kultur gewonnen wird. Die Zelle gehört bei einer bevorzugten Ausführungsform zur Gattung *Corynebacterium* oder *Brevibacterium*.

25 Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft Verfahren zur Modulation der Produktion eines Moleküls aus einem Mikroorganismus. Diese Verfahren umfassen das Zusammenbringen der Zelle mit einer Substanz, die die SRT-Proteinaktivität oder die SRT-Nukleinsäure-Expression moduliert, so daß eine zellassoziierte Aktivität verglichen mit der gleichen Aktivität bei Fehlen der Substanz verändert wird. Die Zelle wird bei einer bevorzugten Ausführungsform bezüglich der Resistenz gegenüber einer oder mehrerer Chemikalien oder bezüglich der Resistenz gegenüber einem oder mehreren ökolo-
35 gischen Streßfaktoren so moduliert, daß die Ausbeuten oder die Produktionsrate einer gewünschten Feinchemikalie durch diesen Mikroorganismus verbessert werden. Die Substanz, die die SRT-Proteinaktivität moduliert, stimuliert bspw. die SRT-Proteinaktivität oder die SRT-Nukleinsäure-Expression. Beispiele von Substanzen, die die SRT-Proteinaktivität oder die SRT-Nukleinsäureexpression stimulieren, umfassen kleine Moleküle, aktive SRT-Proteine und Nukleinsäuren, die SRT-Proteine codieren und in die Zelle eingebracht worden sind. Beispiele von Substanzen, die die SRT-Aktivität oder -Expression hemmen, umfassen kleine Moleküle
40 und Antisense-SRT-Nukleinsäuremoleküle.

Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft Verfahren zur Modulation der Ausbeuten einer gewünschten Verbindung aus einer Zelle, umfassend das Einbringen eines SRT-Wildtyp- oder -Mutantengens in eine Zelle, das entweder auf einem gesonderten Plasmid bleibt
5 oder in das Genom der Wirtszelle integriert wird. Die Integration in das Genom kann zufallsgemäß oder durch homologe Rekombination erfolgen, so daß das native Gen durch die integrierte Kopie ersetzt wird, was die Produktion der gewünschten Verbindung aus der zu modulierenden Zelle hervorruft. Diese Ausbeuten sind bei einer
10 bevorzugten Ausführungsform erhöht. Bei einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist die Chemikalie eine Feinchemikalie, die in einer besonders bevorzugten Ausführungsform eine Aminosäure ist. Diese Aminosäure ist in einer besonders bevorzugten Ausführungsform L-Lysin.

15

Eingehende Beschreibung der Erfindung

Die vorliegende Erfindung stellt SRT-Nukleinsäure- und -Proteinmoleküle bereit, die am Überleben von *C. glutamicum* beim Aussetzen dieses Mikroorganismus gegenüber chemischen oder ökologischen
20 Schadstoffen beteiligt sind. Die erfindungsgemäßen Moleküle lassen sich bei der Modulation der Produktion von Feinchemikalien von Mikroorganismen verwenden, da diese SRT-Proteine eine Maßnahme für ein kontinuierliches Wachstum und Vermehrung von
25 *C. glutamicum* in Gegenwart toxischer Chemikalien oder gefährlichen Umweltbedingungen, wie sie bspw. während des fermentativen Anzucht im Großmaßstab vorkommen. Durch Erhöhung der Wachstumsgeschwindigkeit oder zumindest durch Beibehalten des normalen Wachstums unter schlechten, wenn nicht toxischen Bedingungen,
30 kann man die Ausbeute, Produktion und/oder Effizienz der Produktion von einer oder mehreren Feinchemikalien aus dieser Kultur, zumindest aufgrund der relativ großen Anzahl an Zellen, die die Feinchemikalie in Kultur produzieren, steigern. Die erfindungsgemäßen Aspekte werden nachstehend weiter erläutert.

35

I. Feinchemikalien

Der Begriff "Feinchemikalie" ist im Fachgebiet bekannt und beinhaltet Moleküle, die von einem Organismus produziert werden und
40 in verschiedenen Industriezweigen Anwendungen finden, wie bspw., jedoch nicht beschränkt auf die pharmazeutische Industrie, die Landwirtschafts-, und Kosmetik-Industrie. Diese Verbindungen umfassen organische Säuren, wie Weinsäure, Itaconsäure und Diaminopimelinsäure, sowohl proteinogene als auch nicht-proteinogene
45 Aminosäuren, Purin- und Pyrimidinbasen, Nukleoside und Nukleotide (wie bspw. beschrieben in Kuninaka, A. (1996) Nucleotides and related compounds, S. 561-612, in Biotechnology Bd. 6, Rehm et al.,

- Hrsg. VCH: Weinheim und den darin enthaltenen Zitaten), Lipide, gesättigte und ungesättigte Fettsäuren (bspw. Arachidonsäure), Diole (bspw. Propandiol und Butandiol), Kohlenhydrate (bspw. Hyaluronsäure und Trehalose), aromatische Verbindungen (bspw. aromatische Amine, Vanillin und Indigo), Vitamine und Cofaktoren (wie beschrieben in Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Bd. A27, "Vitamins", S. 443-613 (1996) VCH: Weinheim und den darin enthaltenen Zitaten; und Ong, A.S., Niki, E. und Packer, L. (1995) "Nutrition, Lipids, Health and Disease" Proceedings of the UNESCO/Confederation of Scientific and Technological Associations in Malaysia and the Society for Free Radical Research - Asien, abgehalten am 1.-3. Sept. 1994 in Penang, Malaysia, AOCs Press (1995)), Enzyme und sämtliche anderen von Gutcho (1983) in Chemicals by Fermentation, Noyes Data Corporation, ISBN: 0818805086 und den darin angegebenen Literaturstellen, beschriebenen Chemikalien. Der Metabolismus und die Verwendungen bestimmter Feinchemikalien sind nachstehend weiter erläutert.

A. Aminosäure-Metabolismus und Verwendungen

- Die Aminosäuren umfassen die grundlegenden Struktureinheiten sämtlicher Proteine und sind somit für die normalen Zellfunktionen essentiell. Der Begriff "Aminosäure" ist im Fachgebiet bekannt. Die proteinogenen Aminosäuren, von denen es 20 Arten gibt, dienen als Struktureinheiten für Proteine, in denen sie über Peptidbindungen miteinander verknüpft sind, wohingegen die nicht-proteinogenen Aminosäuren (von denen Hunderte bekannt sind) gewöhnlich nicht in Proteinen vorkommen (siehe Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Bd. A2, S. 57-97 VCH: Weinheim (1985)). Die Aminosäuren können in der D- oder L-Konfiguration vorliegen, obwohl L-Aminosäuren gewöhnlich der einzige Typ sind, den man in natürlich vorkommenden Proteinen vorfindet. Biosynthese- und Abbauwege von jeder der 20 proteinogenen Aminosäuren sind sowohl bei prokaryotischen als auch eukaryotischen Zellen gut charakterisiert (siehe bspw. Stryer, L. Biochemistry, 3. Auflage, S. 578-590 (1988)). Die "essentiellen" Aminosäuren (Histidin, Isoleucin, Leucin, Lysin, Methionin, Phenylalanin, Threonin, Tryptophan und Valin), so bezeichnet, da sie aufgrund der Komplexität ihrer Biosynthese mit der Ernährung aufgenommen werden müssen, werden durch einfache Biosynthesewege in die übrigen 11 "nichtessentiellen" Aminosäuren (Alanin, Arginin, Asparagin, Aspartat, Cystein, Glutamat, Glutamin, Glycin, Prolin, Serin und Tyrosin) umgewandelt. Höhere Tiere besitzen die Fähigkeit, einige dieser Aminosäuren zu synthetisieren, jedoch müssen die essentiellen Aminosäuren mit der Nahrung aufgenommen werden, damit eine normale Proteinsynthese stattfindet.

Abgesehen von ihrer Funktion bei der Proteinbiosynthese sind diese Aminosäuren interessante Chemikalien an sich, und man hat entdeckt, daß viele bei verschiedenen Anwendungen in der Nahrungsmittel-, Futter-, Chemie-, Kosmetik-, Landwirtschafts- und pharmazeutischen Industrie zum Einsatz kommen. Lysin ist nicht nur für die Ernährung des Menschen eine wichtige Aminosäure, sondern auch für monogastrische Tiere, wie Geflügel und Schweine. Glutamat wird am häufigsten als Geschmacksadditiv (Mononatriumglutamat, MSG) sowie weithin in der Nahrungsmittelindustrie verwendet, wie auch Aspartat, Phenylalanin, Glycin und Cystein. Glycin, L-Methionin und Tryptophan werden sämtlich in der pharmazeutischen Industrie verwendet. Glutamin, Valin, Leucin, Isoleucin, Histidin, Arginin, Prolin, Serin und Alanin werden in der pharmazeutischen Industrie und der Kosmetikindustrie verwendet. Threonin, Tryptophan und D-/L-Methionin sind weitverbreitete Futtermittelzusätze (Leuchtenberger, W. (1996) Amino acids - technical production and use, S. 466-502 in Rehm et al., (Hrsg.) Biotechnology Bd. 6, Kapitel 14a, VCH: Weinheim). Man hat entdeckt, daß sich diese Aminosäuren außerdem als Vorstufen für die Synthese von synthetischen Aminosäuren und Proteinen, wie N-Acetylcystein, S-Carboxymethyl-L-cystein, (S)-5-Hydroxytryptophan und anderen, in Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Bd. A2, S. 57-97, VCH, Weinheim, 1985 beschriebenen Substanzen eignen.

Die Biosynthese dieser natürlichen Aminosäuren in Organismen, die sie produzieren können, bspw. Bakterien, ist gut charakterisiert worden (für einen Überblick der bakteriellen Aminosäure-Biosynthese und ihrer Regulation, s. Umbarger, H.E. (1978) Ann. Rev. Biochem. 47: 533 - 606). Glutamat wird durch reduktive Aminierung von α -Ketoglutarat, einem Zwischenprodukt im Citronensäure-Zyklus, synthetisiert. Glutamin, Prolin und Arginin werden jeweils nacheinander aus Glutamat erzeugt. Die Biosynthese von Serin erfolgt in einem Dreischritt-Verfahren und beginnt mit 3-Phosphoglycerat (einem Zwischenprodukt bei der Glykolyse), und ergibt nach Oxidations-, Transaminierungs- und Hydrolyseschritten diese Aminosäure. Cystein und Glycin werden jeweils aus Serin produziert, und zwar die erstere durch Kondensation von Homocystein mit Serin, und die letztere durch Übertragung des Seitenketten- β -Kohlenstoffatoms auf Tetrahydrofolat, in einer durch Serintranshydroxymethylase katalysierten Reaktion. Phenylalanin und Tyrosin werden aus den Vorstufen des Glycolyse- und Pentosephosphatweges, Erythrose-4-phosphat und Phosphoenolpyruvat in einem 9-Schritt-Biosyntheseweg synthetisiert, der sich nur in den letzten beiden Schritten nach der Synthese von Prephenat unterscheidet. Tryptophan wird ebenfalls aus diesen beiden Ausgangsmolekülen produziert, jedoch erfolgt dessen Synthese in einem 11-Schritt-Weg. Tyrosin läßt sich in einer durch Phenylalaninhy-

droxylase katalysierten Reaktion auch aus Phenylalanin herstellen. Alanin, Valin und Leucin sind jeweils Biosyntheseprodukte aus Pyruvat, dem Endprodukt der Glykolyse. Aspartat wird aus Oxalacetat, einem Zwischenprodukt des Citratzyklus, gebildet. Asparagin, Methionin, Threonin und Lysin werden jeweils durch Umwandlung von Aspartat produziert. Isoleucin wird aus Threonin gebildet. In einem komplexen 9-Schritt-Weg erfolgt die Bildung von Histidin aus 5-Phosphoribosyl-1-pyrophosphat, einem aktivierten Zucker.

10

Aminosäuren, deren Menge den Proteinbiosynthesebedarf der Zelle übersteigt, können nicht gespeichert werden, und werden stattdessen abgebaut, so daß Zwischenprodukte für die Haupt-Stoffwechselwege der Zelle bereitgestellt werden (für einen Überblick siehe Stryer, L., Biochemistry, 3. Aufl. Kap. 21 "Amino Acid Degradation and the Urea Cycle"; S 495-516 (1988)). Die Zelle ist zwar in der Lage, ungewünschte Aminosäuren in nützliche Stoffwechsel-Zwischenprodukte umzuwandeln, jedoch ist die Aminosäureproduktion hinsichtlich der Energie, der Vorstufenmoleküle und der für ihre Synthese nötigen Enzyme aufwendig. Es überrascht daher nicht, daß die Aminosäure-Biosynthese durch Feedback-Hemmung reguliert wird, wobei das Vorliegen einer bestimmten Aminosäure ihre eigene Produktion verlangsamt oder ganz beendet (für einen Überblick über den Rückkopplungs-Mechanismus bei Aminosäure-Biosynthesewegen, siehe Stryer, L., Biochemistry, 3. Aufl., Kap. 24, "Biosynthesis of Amino Acids and Heme", S. 575-600 (1988)). Der Ausstoß einer bestimmten Aminosäure wird daher durch die Menge dieser Aminosäure in der Zelle eingeschränkt.

30 B. Vitamine, Cofaktoren und Nutrazeutika-Metabolismus sowie Verwendungen

Vitamine, Cofaktoren und Nutrazeutika umfassen eine weitere Gruppe von Molekülen. Höhere Tiere haben die Fähigkeit verloren, diese zu synthetisieren und müssen sie somit aufnehmen, obwohl sie leicht durch andere Organismen, wie Bakterien, synthetisiert werden. Diese Moleküle sind entweder biologisch aktive Moleküle an sich oder Vorstufen von biologisch aktiven Substanzen, die als Elektronenträger oder Zwischenprodukte bei einer Reihe von Stoffwechselwegen dienen. Diese Verbindungen haben neben ihrem Nährwert auch einen signifikanten industriellen Wert als Farbstoffe, Antioxidantien und Katalysatoren oder andere Verarbeitungs-Hilfsstoffe. (Für einen Überblick über die Struktur, Aktivität und die industriellen Anwendungen dieser Verbindungen siehe bspw. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, "Vitamins", Bd. A27, S. 443-613, VCH: Weinheim, 1996). Der Begriff "Vitamin" ist im Fachgebiet bekannt und umfaßt Nährstoffe, die von einem Organis-

mus für eine normale Funktion benötigt werden, jedoch nicht von diesem Organismus selbst synthetisiert werden können. Die Gruppe der Vitamine kann Cofaktoren und nutrazeutische Verbindungen umfassen. Der Begriff "Cofaktor" umfaßt nicht-proteinartige Verbindungen, die für das Auftreten einer normalen Enzymaktivität nötig sind. Diese Verbindungen können organisch oder anorganisch sein; die erfindungsgemäßen Cofaktor-Moleküle sind vorzugsweise organisch. Der Begriff "Nutrazeutikum" umfaßt Nahrungsmittelzusätze, die bei Pflanzen und Tieren, insbesondere dem Menschen, gesundheitsfördernd sind. Beispiele solcher Moleküle sind Vitamine, Antioxidantien und ebenfalls bestimmte Lipide (z.B. mehrfach ungesättigte Fettsäuren).

Die Biosynthese dieser Moleküle in Organismen, die zu ihrer Produktion befähigt sind, wie Bakterien, ist umfassend charakterisiert worden (Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, "Vitamins", Bd. A27, S. 443-613, VCH: Weinheim, 1996, Michal, G. (1999) Biochemical Pathways: An Atlas of Biochemistry and Molecular Biology, John Wiley & Sons; Ong, A.S., Niki, E. und Packer, L. (1995) "Nutrition, Lipids, Health and Disease" Proceedings of the UNESCO/Confederation of Scientific and Technological Associations in Malaysia and the Society for free Radical Research - Asien, abgehalten am 1.-3. Sept. 1994 in Penang, Malaysia, AOCS Press, Champaign, IL X, 374 S).

Thiamin (Vitamin B₁) wird durch chemisches Kuppeln von Pyrimidin und Thiazol-Einheiten gebildet. Riboflavin (Vitamin B₂) wird aus Guanosin-5'-triphosphat (GTP) und Ribose-5'-phosphat synthetisiert. Riboflavin wiederum wird zur Synthese von Flavinmononukleotid (FMN) und Flavinadenindinukleotid (FAD) eingesetzt. Die Familie von Verbindungen, die gemeinsam als "Vitamin B₆" bezeichnet werden (bspw. Pyridoxin, Pyridoxamin, Pyridoxal-5'-phosphat und das kommerziell verwendete Pyridoxinhydrochlorid), sind alle Derivate der gemeinsamen Struktureinheit 5-Hydroxy-6-methylpyridin. Panthothenat (Pantothenensäure, R-(+)-N-(2,4-Dihydroxy-3,3-dimethyl-1-oxobutyl)- β -alanin) kann entweder durch chemische Synthese oder durch Fermentation hergestellt werden. Die letzten Schritte bei der Panthothenat-Biosynthese bestehen aus der ATP-getriebenen Kondensation von β -Alanin und Pantoinsäure. Die für die Biosyntheseschritte für die Umwandlung in Pantoinsäure, in β -Alanin und zur Kondensation in Pantothenensäure verantwortlichen Enzyme sind bekannt. Die metabolisch aktive Form von Panthothenat ist Coenzym A, dessen Biosynthese über 5 enzymatische Schritte verläuft. Panthothenat, Pyridoxal-5'-phosphat, Cystein und ATP sind die Vorstufen von Coenzym A. Diese Enzyme katalysieren nicht nur die Bildung von Panthothenat, sondern auch die Produktion von

(R)-Pantoinsäure, (R)-Pantolacton, (R)-Panthenol (Provitamin B₅), Pantethein (und seinen Derivaten) und Coenzym A.

Die Biosynthese von Biotin aus dem Vorstufenmolekül Pimeloyl-CoA
5 in Mikroorganismen ist ausführlich untersucht worden, und man hat
mehrere der beteiligten Gene identifiziert. Es hat sich herausge-
stellt, daß viele der entsprechenden Proteine an der Fe-Cluster-
Synthese beteiligt sind und zu der Klasse der nifS-Proteine gehö-
ren. Die Liponsäure wird von der Octanonsäure abgeleitet und
10 dient als Coenzym beim Energie-Metabolismus, wo sie Bestandteil
des Pyruvatdehydrogenasekomplexes und des α -Ketoglutaratdehydro-
genasekomplexes wird. Die Folate sind eine Gruppe von Substanzen,
die alle von der Folsäure abgeleitet werden, die wiederum von L-
Glutaminsäure, p-Aminobenzoessäure und 6-Methylpterin hergeleitet
15 ist. Die Biosynthese der Folsäure und ihrer Derivate, ausgehend
von den metabolischen Stoffwechselzwischenprodukten Guano-
sin-5'-triphosphat (GTP), L-Glutaminsäure und p-Aminobenzoessäure
ist in bestimmten Mikroorganismen eingehend untersucht worden.

20 Corrinioide (wie die Cobalamine und insbesondere Vitamin B₁₂) und
die Porphyrine gehören zu einer Gruppe von Chemikalien, die sich
durch ein Tetrapyrrol-Ringsystem auszeichnen. Die Biosynthese von
Vitamin B₁₂ ist hinreichend komplex, daß sie noch nicht vollstän-
dig charakterisiert worden ist, jedoch ist inzwischen ein Groß-
25 teil der beteiligten Enzyme und Substrate bekannt. Nikotinsäure
(Nikotinat) und Nikotinamid sind Pyridin-Derivate, die auch als
"Niacin" bezeichnet werden. Niacin ist die Vorstufe der wichtigen
Coenzyme NAD (Nikotinamidadenindinukleotid) und NADP (Nikotinami-
dadenindinukleotidphosphat) und ihrer reduzierten Formen.

30 Die Produktion dieser Verbindungen im Großmaßstab beruht größten-
teils auf zellfreien chemischen Synthesen, obwohl einige dieser
Chemikalien ebenfalls durch großangelegte Anzucht von Mikroorga-
nismen produziert worden sind, wie Riboflavin, Vitamin B₆, Panto-
35 thenat und Biotin. Nur Vitamin B₁₂ wird aufgrund der Komplexität
seiner Synthese lediglich durch Fermentation produziert. In-vi-
tro-Verfahren erfordern einen erheblichen Aufwand an Materialien
und Zeit und häufig an hohen Kosten.

40 C. Purin-, Pyrimidin-, Nukleosid- und Nukleotid-Metabolismus und Verwendungen

Gene für den Purin- und Pyrimidin-Stoffwechsel und ihre entspre-
chenden Proteine sind wichtige Ziele für die Therapie von Tumo-
45 rerkrankungen und Virusinfektionen. Der Begriff "Purin" oder "Py-
rimidin" umfaßt stickstoffhaltige Basen, die Bestandteil der Nu-
kleinsäuren, Coenzyme und Nukleotide sind. Der Begriff "Nukleo-

tid" beinhaltet die grundlegenden Struktureinheiten der Nukleinsäuremoleküle, die eine stickstoffhaltige Base, einen Pentose-Zucker (bei RNA ist der Zucker Ribose, bei DNA ist der Zucker D-Desoxyribose) und Phosphorsäure umfassen. Der Begriff "Nukleosid" 5 umfaßt Moleküle, die als Vorstufen von Nukleotiden dienen, die aber im Gegensatz zu den Nukleotiden keine Phosphorsäureeinheit aufweisen. Durch Hemmen der Biosynthese dieser Moleküle oder ihrer Mobilisation zur Bildung von Nukleinsäuremolekülen ist es möglich, die RNA- und DNA-Synthese zu hemmen; wird diese Aktivität 10 zielgerichtet bei kanzerogenen Zellen gehemmt, läßt sich die Teilungs- und Replikations-Fähigkeit von Tumorzellen hemmen. Es gibt zudem Nukleotide, die keine Nukleinsäuremoleküle bilden, jedoch als Energiespeicher (d.h. AMP) oder als Coenzyme (d.h. FAD und NAD) dienen.

15

Mehrere Veröffentlichungen haben die Verwendung dieser Chemikalien für diese medizinischen Indikationen beschrieben, wobei der Purin- und/oder Pyrimidin-Metabolismus beeinflusst wird (bspw. Christopherson, R.I. und Lyons, S.D. (1990) "Potent inhibitors of 20 de novo pyrimidine and purine biosynthesis as chemotherapeutic agents", Med. Res. Reviews 10: 505-548). Untersuchungen an Enzymen, die am Purin- und Pyrimidin-Metabolismus beteiligt sind, haben sich auf die Entwicklung neuer Medikamente konzentriert, die bspw. als Immunsuppressionsmittel oder Antiproliferantien verwendet werden können (Smith, J.L. "Enzymes in Nucleotide Synthesis" 25 Curr. Opin. Struct. Biol. 5 (1995) 752-757; Biochem. Soc. Transact. 23 (1995) 877-902). Die Purin- und Pyrimidinbasen, Nukleoside und Nukleotide haben jedoch auch andere Einsatzmöglichkeiten: als Zwischenprodukte bei der Biosynthese verschiedener 30 Feinchemikalien (z.B. Thiamin, S-Adenosyl-methionin, Folate oder Riboflavin), als Energieträger für die Zelle (bspw. ATP oder GTP) und für Chemikalien selbst, werden gewöhnlich als Geschmacksverstärker verwendet (bspw. IMP oder GMP) oder für viele medizinische Anwendungen (siehe bspw. Kuninaka, A., (1996) "Nucleotides 35 and Related Compounds in Biotechnology Bd. 6, Rehm et al., Hrsg. VCH: Weinheim, S. 561-612). Enzyme, die am Purin-, Pyrimidin-, Nukleosid- oder Nukleotid-Metabolismus beteiligt sind, dienen auch immer stärker als Ziele, gegen die Chemikalien für den Pflanzenschutz, einschließlich Fungiziden, Herbiziden und Insek- 40 tiziden entwickelt werden.

Der Metabolismus dieser Verbindungen in Bakterien ist charakterisiert worden (für Übersichten siehe bspw. Zalkin, H. und Dixon, J.E. (1992) "De novo purin nucleotide biosynthesis" in Progress 45 in Nucleic Acids Research and Molecular biology, Bd. 42, Academic Press, S. 259-287; und Michal, G. (1999) "Nucleotides and Nucleosides"; Kap. 8 in : Biochemical Pathways: An Atlas of Biochemis-

try and Molecular Biology, Wiley, New York). Der Purin-Metabolismus, das Objekt intensiver Forschung, ist für das normale Funktionieren der Zelle essentiell. Ein gestörter Purin-Metabolismus in höheren Tieren kann schwere Erkrankungen verursachen, bspw.

- 5 Gicht. Die Purinnukleotide werden über eine Reihe von Schritten über die Zwischenverbindung Inosin-5'-phosphat (IMP) aus Ribose-5-phosphat synthetisiert, was zur Produktion von Guanosin-5'-monophosphat (GMP) oder Adenosin-5'-monophosphat (AMP) führt, aus denen sich die als Nukleotide verwendeten Triphosphat-
- 10 formen leicht herstellen lassen. Diese Verbindungen werden auch als Energiespeicher verwendet, so daß ihr Abbau Energie für viele verschiedene biochemische Prozesse in der Zelle liefert. Die Pyrimidinbiosynthese erfolgt über die Bildung von Uridin-5'-monophosphat (UMP) aus Ribose-5-phosphat. UMP wiederum wird in Cytidin-5'-triphosphat (CTP) umgewandelt. Die Desoxyformen sämtlicher
- 15 Nukleotide werden in einer Einschnitt-Reduktionsreaktion aus der Diphosphat-Riboseform des Nukleotides zur Diphosphat-Desoxyriboseform des Nukleotides hergestellt. Nach der Phosphorylierung können diese Moleküle an der DNA-Synthese teilnehmen.

20

D. Trehalose-Metabolismus und Verwendungen

- Trehalose besteht aus zwei Glucosemolekülen, die über α, α -1,1-Bindung miteinander verknüpft sind. Sie wird gewöhnlich
- 25 in der Nahrungsmittelindustrie als Süßstoff, als Additiv für getrocknete oder gefrorene Nahrungsmittel sowie in Getränken verwendet. Sie wird jedoch auch in der pharmazeutischen Industrie, der Kosmetik- und Biotechnologie-Industrie angewendet (s. bspw. Nishimoto et al., (1998) US-Patent Nr. 5 759 610; Singer, M.A.
- 30 und Lindquist, S. Trends Biotech. 16 (1998) 460-467; Paiva, C.L.A. und Panek, A.D. Biotech Ann. Rev. 2 (1996) 293-314; und Shiosaka, M. J. Japan 172 (1997) 97-102). Trehalose wird durch Enzyme von vielen Mikroorganismen produziert und auf natürliche Weise in das umgebende Medium abgegeben, aus dem sie durch im
- 35 Fachgebiet bekannte Verfahren gewonnen werden kann.

II. Beständigkeit gegenüber Beschädigung durch Chemikalien und Umweltstress

- 40 Die Produktion von Feinchemikalien erfolgt üblicherweise durch großangelegte Kultur von Bakterien, die zur Produktion und Sekretion großer Mengen dieser Moleküle entwickelt worden sind. Dieser Typ der Großfermentation hat jedoch zur Folge, daß die Mikroorganismen verschiedenen Arten von Stress unterworfen sind.
- 45 Diese Stressfaktoren umfassen Umwelt- und chemischen Stress.

Beispiele für gewöhnlich bei großangelegten Fermentationskulturen vorkommenden Umweltstreß, sind u.a. mechanischer Streß, Hitzestreß, Streß aufgrund von Sauerstoffmangel, Stress aufgrund von Sauerstoffradikalen, pH-Wert-Streß und osmotischer Streß. Der zur

5 Belüftung der Kultur in den meisten Groß-Fermentern verwendete Rührmechanismus erzeugt Wärme, wodurch die Temperatur der Kultur steigt. Temperaturanstiege induzieren die gut beschriebene Hitzeschockantwort, bei der ein Satz an Proteinen exprimiert wird, die das Überleben des Bakteriums angesichts der hohen Temperaturen

10 unterstützt, aber auch das Überleben in Reaktion auf eine Reihe anderer Umweltstreßfaktoren steigern (s. Neidhardt, F.C. et al., Hrsg. (1996) *E. coli* and *Salmonella*. ASM Press: Washington D.C.: S. 1382-1399; Wosten, M.M (1998) *FEMS Microbiology Reviews* 22(3): 127-50; Bahl, H. et al. (1995) *FEMS Microbiology Reviews* 17(3):

15 341-348; Zimmerman, J.L., Cohill, P.R. (1991) *New Biologist* 3(7): 641-650; Samali, A. und Orrenius, S. (1998) *Cell. Stress Chaperones* 3(4): 228-236, und die in jedem der Zitate aufgeführten Literaturstellen). Die Regulation der Hitzeschock-Antwort in Bakterien wird durch spezifische Sigmafaktoren und andere zelluläre

20 Regulatoren der Genexpression erleichtert (Hecker, M., Volker, U. (1998). *Molecular Microbiology* 29(5): 1129-1136). Eines der größten Probleme, welches die Zelle beim Aussetzen gegenüber hohen Temperaturen erfährt, ist eine verschlechterte Proteinfaltung; naszierende Proteine haben unter Hochtemperaturbedingungen eine

25 hinreichende kinetische Energie, daß die wachsende Polypeptidkette nicht lang genug in einer stabilen Konformation verweilt, um sich korrekt zu falten. Zwei der Schlüsselproteintypen, die bei der Hitzeschockreaktion exprimiert werden, bestehen folglich aus Chaperonen (Proteinen, die das Falten oder Entfalten anderer

30 Proteine unterstützen - s. bspw. Fink, A.L. (1999) *Physiol. Rev.* 79(2): 425-449) und Proteasen, die sämtliche falsch gefalteten Proteine zerstören. Beispiele für Chaperone, die bei der Hitzeschockreaktion exprimiert werden, sind GroEL und DnaK; Proteasen, die bekanntlich während der Reaktion auf Hitzeschock exprimiert

35 werden sind u.a. Lon, FtsH und ClpB.

Neben Hitze können andere Umweltstreßfaktoren ebenfalls eine Streßreaktion provozieren. Das Fermenterrührverfahren soll zwar Sauerstoff in die Kultur einbringen, jedoch kann das Sauerstoff-

40 fangebot begrenzt sein, insbesondere, wenn die Kultur ein fortgeschrittenes Wachstumsstadium erreicht hat und ihr Sauerstoffbedarf somit erhöht ist; ein unzureichendes Sauerstoffangebot ist für den Mikroorganismus ein weiterer Streß. Die Zellen in Fermenterkulturen werden ebenfalls einer Reihe von osmotischen Streß-

45 faktoren unterworfen, insbesondere, wenn die Nährstoffe zur Kultur gegeben werden, was eine hohe extrazelluläre und eine niedrige intrazelluläre Konzentration dieser Moleküle hervorruft.

15

Die großen Mengen der gewünschten Moleküle, die durch diese Organismen in Kultur produziert werden, können zum osmotischen Streß von Bakterien beitragen. Schließlich produziert ein aerober Metabolismus, wie derjenige, der bei *C. glutamicum* verwendet wird, Kohlendioxid als Abfallprodukt; die Sekretion dieses Moleküls kann das Kulturmedium aufgrund der Umwandlung dieses Moleküls in Carbonsäure ansäuern. Somit unterliegen Bakterien in Kultur ebenfalls häufig einem sauren pH-Wert-Streß. Das Gegenteil kann auch zutreffen - wenn große Mengen basischer Abfallmaterialien im Kulturmedium zugegen sind, können die Bakterien in der Kultur auch einem basischen pH-Wert-Streß unterliegen.

Neben den Umweltstreßfaktoren können die Zellen auch einer Reihe von chemischen Streßfaktoren unterliegen. Diese können in zwei Kategorien fallen. Die erste sind natürliche Abfallprodukte des Metabolismus und anderer Prozesse, die von der Zelle in das umgebende Medium sezerniert werden. Die zweite sind Chemikalien im extrazellulären Medium, die nicht aus der Zelle stammen. Wenn die Zellen toxische Abfallprodukte aus dem konzentrierten intrazellulären Cytoplasma in das relativ viel verdünntere extrazelluläre Medium ausscheiden, verteilen sich diese Produkte, so daß die extrazellulären Mengen der möglicherweise toxischen Verbindung recht niedrig sind. Bei großangelegten Fermenterkulturen des Bakteriums kann das jedoch nicht der Fall sein: in einer relativ kleinen Umgebung wachsen so viele Bakterien mit einer solch hohen Stoffwechselrate, daß sich die Abfallprodukte im Medium in fast toxischen Mengen anreichern. Beispiele für solche Abfallprodukte sind Kohlendioxid, Metallionen und reaktive Sauerstoffspezies, wie Wasserstoffperoxid. Diese Verbindungen können die Aktivität oder Struktur der Zelloberflächenmoleküle stören, oder können wieder in die Zelle eintreten, wo sie Proteine und auch Nukleinsäuren schwer beschädigen können. Bestimmte andere Chemikalien, die für das normale Funktionieren der Zellen gefährlich sind, können im extrazellulären Medium natürlich gefunden werden. Bspw. werden Metallionen, wie Quecksilber, Cadmium, Nickel oder Kupfer häufig in Wasserquellen gefunden, die feste Komplexe mit zellulären Enzymen bilden, die das normale Funktionieren dieser Proteine verhindern. Bakteriozide Proteine können auch im extrazellulären Milieu zugegen sein, und zwar entweder durch den Eingriff des Forschers oder als natürliches Produkt aus anderen Organismen, die verwendet werden, um einen Konkurrenzvorteil zu erzielen. Die letzteren bakterioziden Verbindungen sind wahrscheinlich kein Streß, der bei fermentativem Wachstum vorkommt (sofern der Forscher während des Wachstums keinen selektiven Druck auf die Kultur ausübt), wohingegen Metallionen häufig vorkommen, was von der

Reinheit des Wasser und anderer Verbindungen abhängt, die in das Fermentersystem gegeben werden.

Somit kann jeder dieser Streßfaktoren das Verhalten des Mikroor-
5 ganismus während der Fermenterkultur beeinflussen, und kann die
Produktion der gewünschten Verbindung aus diesen Organismen stö-
ren. Bspw. kann osmotischer Streß eines Mikroorganismus eine un-
geeignete oder ungeeignet rasche Aufnahme von einer oder mehreren
Verbindungen verursachen, die schließlich zur zellulären Beschä-
10 digung oder zum Tod aufgrund von osmotischem Schock führt. Zur
Bekämpfung dieser Umweltstreßfaktoren besitzen Bakterien elegante
Gensysteme, die unter Einfluß von einem oder mehreren Streßfakto-
ren exprimiert werden, wie das vorstehend genannte Hitzeschocksys-
tem. Gene, die in Reaktion auf osmotischen Streß exprimiert wer-
15 den, codieren bspw. Proteine, die kompatible gelöste Stoffe
transportieren oder synthetisieren können, so daß der osmotische
Import oder Export eines bestimmten Moleküls auf handhabbare Men-
gen gesenkt wird. Andere Beispiele für Gene für streßinduzierte
Bakterienproteine sind solche, die an der Trehalose-Biosynthese
20 beteiligt sind, solche, die am ppGpp-Mechanismus beteiligte En-
zyme codieren, solche, die an der Signaltransduktion beteiligt
sind, insbesondere solche, die Zweikomponentensysteme codieren,
die gegenüber osmotischem Druck sensitiv sind, und solche, die
Transkriptionsfaktoren codieren, die auf eine Vielzahl von Streß-
25 faktoren reagieren (bspw. RssB-Analoga und/oder Sigma-Faktoren).
Es sind viele andere Gene und ihre Proteinprodukte bekannt.

III. Erfindungsgemäße Elemente und Verfahren

- 30 Die vorliegende Erfindung beruht zumindest teilweise auf der Ent-
deckung von neuen Molekülen, die hier als SRT-Nukleinsäure- und
-Protein-Moleküle bezeichnet werden und die Fähigkeit von *C. glu-*
tamicum verstärken, in chemisch oder ökologisch gefährlichen
Umgebungen zu überleben. Bei einer Ausführungsform verleihen die
35 SRT-Moleküle *C. glutamicum* gegenüber einem oder mehreren ökologi-
schen oder chemischen Streßfaktoren Resistenz. Bei einer bevor-
zugten Ausführungsform hat die Aktivität der erfindungsgemäßen
SRT-Moleküle eine Auswirkung auf die Produktion einer gewünschten
Feinchemikalie durch diesen Organismus. Bei einer besonders be-
40 vorzugten Ausführungsform weisen die erfindungsgemäßen SRT-Mole-
küle eine derart modulierte Aktivität auf, daß die Ausbeute, Pro-
duktion und/oder Effizienz der Produktion von einer oder mehreren
Feinchemikalien aus *C. glutamicum* ebenfalls moduliert ist.
- 45 Der Begriff "SRT-Protein" oder "SRT-Polypeptid" umfaßt Proteine,
die an der Resistenz von *C. glutamicum* gegenüber einem oder meh-
reren ökologischen oder chemischen Streßfaktoren beteiligt sind.

17

Beispiele für SRT-Proteine umfassen solche, die von den in Tabelle 1 und Anhang A aufgeführten SRT-Genen codiert werden. Die Ausdrücke "SRT-Gen" oder "SRT-Nukleinsäuresequenz" umfassen Nukleinsäuresequenzen, die ein SRT-Protein codieren, das aus einem
5 codierenden Bereich und entsprechenden untranslatierten 5'- und 3'-Sequenzbereichen besteht. Beispiele für SRT-Gene sind in Tabelle 1 aufgelistet. Die Begriffe "Produktion" oder "Produktivität" sind im Fachgebiet bekannt und beinhalten die Konzentration des Fermentationsproduktes (bspw. der gewünschten Feinchemikalie,
10 die innerhalb einer festgelegten Zeitspanne und eines festgelegten Fermentationsvolumens gebildet werden (bspw. kg Produkt pro Std. pro l). Der Begriff "Effizienz der Produktion" umfaßt die Zeit, die zur Erzielung einer bestimmten Produktionsmenge nötig ist (bspw. wie lange die Zelle zur Aufrichtung einer bestimmten
15 Durchsatzrate einer Feinchemikalie benötigt). Der Begriff "Ausbeute" oder "Produkt/Kohlenstoff-Ausbeute" ist im Fachgebiet bekannt und umfaßt die Effizienz der Umwandlung der Kohlenstoffquelle in das Produkt (d.h. die Feinchemikalie). Dies wird bspw. gewöhnlich ausgedrückt als kg Produkt pro kg Kohlenstoffquelle.
20 Durch Vergrößern der Ausbeute oder Produktion der Verbindung wird die Menge der gewonnenen Moleküle oder der geeigneten gewonnenen Moleküle dieser Verbindung in einer bestimmten Kulturmenge über einen festgelegten Zeitraum erhöht. Die Begriffe "Biosynthese" oder "Biosyntheseweg" sind im Fachgebiet bekannt und umfassen die
25 Synthese einer Verbindung, vorzugsweise einer organischen Verbindung, durch eine Zelle aus Zwischenverbindungen, bspw. in einem Mehrschritt- oder stark regulierten Prozeß. Die Begriffe "Abbau" oder "Abbauweg" sind im Fachgebiet bekannt und umfassen die Spaltung einer Verbindung, vorzugsweise einer organischen Verbindung,
30 durch eine Zelle in Abbauprodukte (allgemeiner gesagt, kleinere oder weniger komplexe Moleküle), bspw. in einem Mehrschritt- oder stark regulierten Prozeß. Die Begriffe "Abbau" oder "Abbauweg" sind im Fachgebiet bekannt und umfassen den Abbau einer Verbindung, vorzugsweise einer organischen Verbindung, durch eine Zelle
35 in Abbauprodukte (allgemeiner gesagt kleinere oder weniger komplexe Moleküle) in einem bspw. Mehrschritt- oder stark regulierten Verfahren. Der Begriff "Metabolismus" ist im Fachgebiet bekannt und umfaßt die Gesamtheit der biochemischen Reaktionen, die in einem Organismus stattfinden. Der Metabolismus einer bestimmten
40 Verbindung (z.B. der Metabolismus einer Aminosäure, wie Glycin) umfaßt dann sämtliche Biosynthese-, Modifikations- und Abbauewege dieser Verbindung in der Zelle. Die Begriffe "Resistenz" und "Toleranz" sind im Fachgebiet wohlbekannt und umfassen die Fähigkeit einer Zelle, einem Aussetzen gegenüber einer Chemikalie
45 oder einer Umgebung zu widerstehen, die für das normale Funktionieren dieses Organismus ansonsten schädlich wäre. Die Begriffe "Streß" oder "Schadstoff" umfassen Faktoren, die für die normale

Funktion von Zellen, wie *C. glutamicum*, schädlich sind. Beispiele für Streßfaktoren umfassen "chemischen Streß", bei dem die Zelle einer oder mehreren Chemikalien ausgesetzt ist, die für die Zelle schädlich sind, und "Umweltstreß", bei dem die Zelle einer Umweltbedingung ausgesetzt ist, an die sie nicht angepaßt ist. Chemische Streßfaktoren können entweder natürliche metabolische Abfallprodukte sein, wie bspw., jedoch nicht beschränkt auf reaktive Sauerstoffspezies oder Kohlendioxid, oder Chemikalien, die ansonsten in der Umgebung zugegen sind, einschließlich, jedoch nicht beschränkt auf Schwermetallionen oder bakteriozide Proteine, wie Antibiotika. Umweltstreßfaktoren können, Temperaturen außerhalb des normalen Bereichs, suboptimale Sauerstoffverfügbarkeit, osmotische Drücke, oder bspw. pH-Wert-Extrema sein, sind aber nicht beschränkt darauf.

15

Die erfindungsgemäßen SRT-Moleküle können in einer anderen Ausführungsform die Produktion eines gewünschten Moleküls, wie einer Feinchemikalie, in einem Mikroorganismus, wie *C. glutamicum* modulieren. Mittels rekombinanter Gentechniken, können ein oder mehrere erfindungsgemäße SRT-Proteine derart manipuliert werden, daß ihre Funktion moduliert wird. Die Veränderung der Aktivität von Streßantwort-, Resistenz- oder Toleranzgenen, so daß die Toleranz der Zelle gegenüber einem oder mehreren Streßfaktoren vergrößert wird, kann die Fähigkeit der Zelle, unter den relativ streßreichen Bedingungen einer Großfermenterkultur zu wachsen und sich zu vermehren, verbessern. Durch Überexpression oder Manipulation eines hitzeschockinduzierten Chaperone-Moleküls, so daß es optimale Aktivität erhält, kann man bspw. die Fähigkeit eines Bakteriums, Proteine unter nicht optimalen Temperaturbedingungen korrekt zu falten, vergrößern. Durch weniger falsch gefaltete (und möglicherweise falsch regulierter oder nicht funktioneller) Proteine, wird die Fähigkeit der Zelle in einer solchen Kultur normal zu funktionieren, vergrößert, was wiederum eine vergrößerte Lebensfähigkeit bereitstellt. Dieser Gesamtanstieg der Anzahl an Zellen mit größerer Lebensfähigkeit und Aktivität in Kultur sollte zudem einen Anstieg in der Ausbeute, Produktion und/oder Effizienz der Produktion von einer oder mehreren gewünschten Feinchemikalien, zumindest aufgrund der relativ größeren Anzahl von Zellen, die diese Chemikalien in Kultur produzieren, bewirken.

Als Ausgangspunkt zur Herstellung der erfindungsgemäßen Nukleinsäuresequenzen eignet sich das Genom eines *Corynebacterium glutamicum*-Stammes, der von der American Type Culture Collection unter der Bezeichnung ATCC 13032 erhältlich ist.

Von diesen Nukleinsäuresequenzen lassen sich durch die in Tabelle 1 bezeichneten Veränderungen die erfindungsgemäßen Nukleinsäuresequenzen mit üblichen Verfahren herstellen.

- 5 Das erfindungsgemäße SRT-Protein oder ein biologisch aktiver Abschnitt oder Fragmente davon können Resistenz und/oder Toleranz gegenüber einem oder mehreren chemischen oder ökologischen Streßfaktoren verleihen, oder können eine oder mehrere der in Tabelle 1 aufgeführten Aktivitäten aufweisen.

10

In den nachstehenden Unterabschnitten sind verschiedene Aspekte der Erfindung ausführlicher beschrieben:

A. Isolierte Nukleinsäuremoleküle

15

- Ein Aspekt der Erfindung betrifft isolierte Nukleinsäuremoleküle, die SRT-Polypeptide oder biologisch aktive Abschnitte davon codieren, sowie Nukleinsäurefragmente, die zur Verwendung als Hybridisierungssonden oder Primer zur Identifizierung oder Amplifizierung von SRT-codierenden Nukleinsäuren (z.B. SRT-DNA) hinreichen. Der Begriff "Nukleinsäuremolekül" soll DNA-Moleküle (z.B. cDNA oder genomische DNA) und RNA-Moleküle (z.B. mRNA) sowie DNA- oder RNA-Analoga, die mittels Nukleotidanaloga erzeugt werden, umfassen. Dieser Begriff umfaßt zudem die am 3'- und am 5'-Ende des codierenden Genbereichs gelegene untranslatierte Sequenz: mindestens etwa 100 Nukleotide der Sequenz stromaufwärts des 5'-Endes des codierenden Bereichs und mindestens etwa 20 Nukleotide der Sequenz stromabwärts des 3'-Endes des codierenden Genbereichs. Das Nukleinsäuremolekül kann einzelsträngig oder doppelsträngig sein, ist aber vorzugsweise eine doppelsträngige DNA. Ein "isoliertes" Nukleinsäuremolekül wird aus anderen Nukleinsäuremolekülen abgetrennt, die in der natürlichen Quelle der Nukleinsäure zugegen sind. Eine "isolierte" Nukleinsäure hat vorzugsweise keine Sequenzen, die die Nukleinsäure in der genomischen DNA des Organismus, aus dem die Nukleinsäure stammt, natürlicherweise flankieren (bspw. Sequenzen, die sich am 5'- bzw. 3'-Ende der Nukleinsäure befinden). In verschiedenen Ausführungsformen kann bspw. das isolierte SRT-Nukleinsäuremolekül weniger als etwa 5 kb, 4 kb, 3 kb, 2 kb, 1 kb, 0,5 kb oder 0,1 kb der Nukleotidsequenzen, die natürlicherweise das Nukleinsäuremolekül in der genomischen DNA der Zelle, aus der die Nukleinsäure stammt (bspw. eine *C. glutamicum*-Zelle) flankieren. Ein "isoliertes" Nukleinsäuremolekül, wie ein cDNA-Molekül kann überdies im wesentlichen frei von einem anderen zellulären Material oder Kulturmedium sein, wenn es durch rekombinante Techniken hergestellt wird,

oder frei von chemischen Vorstufen oder anderen Chemikalien sein, wenn es chemisch synthetisiert wird.

Ein erfindungsgemäßes Nukleinsäuremolekül, bspw. eine Nukleinsäuremolekül mit einer Nukleotidsequenz aus Anhang A oder ein Abschnitt davon, kann mittels molekularbiologischer Standard-Techniken und der hier bereitgestellten Sequenzinformation isoliert werden. Bspw. kann eine *C. glutamicum*-SRT-cDNA aus einer *C. glutamicum*-Bank isoliert werden, indem eine vollständige Sequenz aus Anhang A oder ein Abschnitt davon als Hybridisierungssonde und Standard-Hybridisierungstechniken (wie bspw. beschrieben in Sambrook, J., Fritsch, E.F. und Maniatis, T. Molecular Cloning: A Laboratory Manual. 2. Aufl. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, 1989) verwendet werden. Überdies läßt sich ein Nukleinsäuremolekül, umfassend eine vollständige Sequenz aus Anhang A oder ein Abschnitt davon, durch Polymerasekettenreaktion isolieren, wobei die Oligonukleotidprimer, die auf der Basis dieser Sequenz erstellt wurden, verwendet werden (z.B. kann ein Nukleinsäuremolekül, umfassend eine vollständige Sequenz aus Anhang A oder einen Abschnitt davon, durch Polymerasekettenreaktion isoliert werden, indem Oligonukleotidprimer verwendet werden, die auf der Basis dieser gleichen Sequenz aus Anhang A erstellt worden sind). Bspw. läßt sich mRNA aus normalen Endothelzellen isolieren (bspw. durch das Guanidiniumthiocyanat-Extraktionsverfahren von Chirgwin et al. (1979) Biochemistry 18: 5294-5299) und die cDNA kann mittels reverser Transkriptase (bspw. Moloney-MLV-Reverse-Transkriptase, erhältlich bei Gibco/BRL, Bethesda, MD, oder AMV-Reverse-Transkriptase, erhältlich von Seikagaku America, Inc., St. Petersburg, FL) hergestellt werden. Synthetische Oligonukleotidprimer für die Amplifizierung via Polymerasekettenreaktion lassen sich auf der Basis einer der in Anhang A gezeigten Nukleotidsequenzen erstellen. Eine erfindungsgemäße Nukleinsäure kann mittels cDNA oder alternativ genomischer DNA als Matrize und geeigneten Oligonukleotidprimern gemäß PCR-Standard-Amplifikationstechniken amplifiziert werden. Die so amplifizierte Nukleinsäure kann in einen geeigneten Vektor kloniert werden und durch DNA-Sequenzanalyse charakterisiert werden. Oligonukleotide, die einer SRT-Nukleotidsequenz entsprechen, können durch Standard-Syntheseverfahren, bspw. mit einem automatischen DNA-Synthesegerät, hergestellt werden.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform umfaßt ein erfindungsgemäßes isoliertes Nukleinsäuremolekül eine der in Anhang A aufgeführten Nukleotidsequenzen.

21

- Bei einer weiteren bevorzugten Ausführungsform umfaßt ein erfindungsgemäßes isoliertes Nukleinsäuremolekül ein zu einer der in Anhang A gezeigten Nukleotidsequenzen komplementäres Nukleinsäuremolekül oder einen Abschnitt davon, wobei es sich um ein Nukleinsäuremolekül handelt, das zu einer der in Anhang A gezeigten Nukleotidsequenzen hinreichend komplementär ist, daß es mit einer der in Anhang A angegebenen Sequenzen hybridisieren kann, wodurch ein stabiler Duplex entsteht.
- 10 Bei einer weiteren bevorzugten Ausführungsform umfaßt ein erfindungsgemäßes isoliertes Nukleinsäuremolekül eine Nukleotidsequenz, die mindestens etwa 50-60%, vorzugsweise mindestens etwa 60-70%, stärker bevorzugt mindestens etwa 70-80%, 80-90% oder 90-95% und noch stärker bevorzugt mindestens etwa 95%, 96%, 97%, 98%, 99% oder noch homologer zu einer in Anhang A angegebenen Nukleotidsequenz oder einem Abschnitt davon ist. Bei einer weiteren bevorzugten Ausführungsform umfaßt ein erfindungsgemäßes isoliertes Nukleinsäuremolekül eine Nukleotidsequenz, die, bspw. unter stringenten Bedingungen, mit einer der in Anhang A gezeigten Nukleotidsequenzen oder einem Abschnitt davon hybridisiert.

- Bei einer Ausführungsform codiert das erfindungsgemäße Nukleinsäuremolekül ein Protein oder einen Abschnitt davon, der eine Aminosäuresequenz umfaßt, die hinreichend homolog zu einer Aminosäuresequenz von Anhang B ist, daß das Protein oder ein Abschnitt davon die Fähigkeit beibehält, Resistenz oder Toleranz gegenüber einem oder mehreren chemischen oder Umwelt-Streßfaktoren an *C. glutamicum* zu verleihen. Wie hier verwendet, betrifft der Begriff "hinreichend homolog" Proteine oder Abschnitte davon, deren Aminosäuresequenzen eine minimale Anzahl identischer oder äquivalenter Aminosäurereste (bspw. ein Aminosäurerest mit einer ähnlichen Seitenkette wie ein Aminosäurerest in einer der Sequenzen von Anhang B) zu einer Aminosäuresequenz aus Anhang B aufweisen, so daß das Protein oder ein Abschnitt davon an der Resistenz von *C. glutamicum* gegenüber einer oder mehreren chemischen oder Umwelt-streßfaktoren teilnehmen kann. Proteinbestandteile dieser Stoffwechselwege erhöhen die Resistenz oder Toleranz von *C. glutamicum* gegenüber einem oder mehreren Umwelt- oder Chemie-Schadstoffen oder -Streßfaktoren. Beispiele dieser Aktivitäten sind ebenfalls hier beschrieben. Somit betrifft die "Funktion eines SRT-Proteins" die Gesamt-Resistenz von *C. glutamicum* gegenüber Bestandteilen aus seiner Umgebung, die sein normales Wachstum oder seine normale Funktion beeinträchtigen. In Tabelle 1 sind Beispiele der SRT-Proteinaktivitäten angegeben.

Abschnitte von Proteinen, die von den erfindungsgemäßen SRT-Nukleinsäuremolekülen codiert werden, sind vorzugsweise biologisch aktive Abschnitte von einem der SRT-Proteine. Der Begriff "biologisch aktiver Abschnitt eines SRT-Proteins", wie er hier verwendet wird, soll einen Abschnitt, bspw. eine Domäne oder ein Motiv, eines SRT-Proteins umfassen, der zur Verleihung von Resistenz oder Toleranz gegenüber einem oder mehreren Umwelt- oder chemischen Streßfaktoren befähigt ist, oder eine in Tabelle 1 offenbarte Aktivität hat. Zur Bestimmung, ob ein SRT-Protein oder ein biologisch aktiver Abschnitt davon die Resistenz oder Toleranz von *C. glutamicum* gegenüber einem oder mehreren Chemie- oder Umweltstreßfaktoren oder Schadstoffen erhöhen kann, kann ein Test der enzymatischen Aktivität durchgeführt werden. Diese Testverfahren, wie eingehend beschrieben in Beispiel 8 des Beispiels teils, sind dem Fachmann geläufig.

Zusätzlich zu natürlich vorkommenden Varianten der SRT-Sequenz, die in der Population existieren können, ist der Fachmann sich ebenfalls dessen bewußt, daß Änderungen durch Mutation in eine Nukleotidsequenz von Anhang A eingebracht werden können, was zur Änderung der Aminosäuresequenz des codierten SRT-Proteins führt, ohne daß die Funktionsfähigkeit des SRT-Proteins beeinträchtigt wird. Bspw. lassen sich Nukleotidsusbtitutionen, die an "nicht-essentiellen" Aminosäureresten zu Aminosäuresubstitutionen führen, in einer Sequenz von Anhang A herstellen. Ein "nicht-essentieller" Aminosäurerest läßt sich in einer Wildtypsequenz von einem der SRT-Proteine (Anhang B) verändern, ohne daß die Aktivität des SRT-Proteins verändert wird, wohingegen ein "essentieller" Aminosäurerest für die SRT-Proteinaktivität erforderlich ist. Andere Aminosäurereste jedoch (bspw. nicht-konservierte oder lediglich semikonservierte Aminosäurereste in der Domäne mit SRT-Aktivität) können für die Aktivität nicht essentiell sein und lassen sich somit wahrscheinlich verändern, ohne daß die SRT-Aktivität verändert wird.

Ein isoliertes Nukleinsäuremolekül, das ein SRT-Protein codiert, das zu einer Proteinsequenz aus Anhang B homolog ist, kann durch Einbringen von einer oder mehreren Nukleotidsubstitutionen, -additionen oder -deletionen in eine Nukleotidsequenz aus Anhang A erzeugt werden, so daß eine oder mehrere Aminosäuresubstitutionen, -additionen oder -deletionen in das codierte Protein eingebracht werden. Die Mutationen können in eine der Sequenzen aus Anhang A durch Standard-Techniken eingebracht werden, wie stellengerichtete Mutagenese und PCR-vermittelte Mutagenese. Vorzugsweise werden konservative Aminosäuresubstitutionen an einer oder mehreren der vorhergesagten nicht-essentiellen Aminosäureresten eingeführt. Bei einer "konservativen Aminosäuresubstitution"

wird der Aminosäurerest durch einen Aminosäurerest mit einer ähnlichen Seitenkette ausgetauscht. Im Fachgebiet sind Familien von Aminosäureresten mit ähnlichen Seitenketten definiert worden.

Diese Familien umfassen Aminosäuren mit basischen Seitenketten

- 5 (z.B. Lysin, Arginin, Histidin), sauren Seitenketten (z.B. Asparaginsäure, Glutaminsäure), ungeladenen polaren Seitenketten (z.B. Glycin, Asparagin, Glutamin, Serin, Threonin, Tyrosin, Cystein), nicht-polaren Seitenketten, (bspw. Alanin, Valin, Leucin, Isoleucin, Prolin, Phenylalanin, Methionin, Tryptophan), beta-
10 verzweigten Seitenketten (z.B. Threonin, Valin, Isoleucin) und aromatischen Seitenketten (z.B. Tyrosin, Phenylalanin, Tryptophan, Histidin). Ein vorhergesagter nicht-essentieller Aminosäurerest in einem SRT-Protein wird somit vorzugsweise durch einen anderen Aminosäurerest der gleichen Seitenkettenfamilie ausgetauscht. In einer weiteren Ausführungsform können die Mutationen
15 alternativ zufallsgemäß über die gesamte oder einen Teil der SRT-codierenden Sequenz eingebracht werden, bspw. durch Sättigungsmutagenese, und die resultierenden Mutanten können auf die hier beschriebene SRT-Aktivität untersucht werden, um Mutanten zu identifizieren, die eine SRT-Aktivität beibehalten. Nach der Mutagenese von einer der Sequenzen aus Anhang A kann das codierte Protein rekombinant exprimiert werden, und die Aktivität des Proteins kann bspw. mit den hier beschriebenen Tests (siehe Beispiel 8 des Beispielteils) bestimmt werden.

25

B. Rekombinante Expressionsvektoren und Wirtszellen

Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft Vektoren, vorzugsweise Expressionsvektoren, die eine Nukleinsäure enthalten, die ein

- 30 SRT-Protein (oder einen Abschnitt davon) codieren. Wie hier verwendet betrifft der Begriff "Vektor" ein Nukleinsäuremolekül, das eine andere Nukleinsäure transportieren kann, an welche es gebunden ist. Ein Vektortyp ist ein "Plasmid", was für eine zirkuläre doppelsträngige DNA-Schleife steht, in die zusätzlichen DNA-Segmente
35 ligiert werden können. Ein weiterer Vektortyp ist ein viraler Vektor, wobei zusätzliche DNA-Segmente in das virale Genom ligiert werden können. Bestimmte Vektoren können in einer Wirtszelle, in die sie eingebracht worden sind, autonom replizieren (bspw. Bakterienvektoren, mit bakteriellem Replikationsursprung
40 und episomale Säugetiervektoren). Andere Vektoren (z.B. nicht-episomale Säugetiervektoren) werden in das Genom einer Wirtszelle beim Einbringen in die Wirtszelle integriert und dadurch zusammen mit dem Wirtsgenom repliziert. Zudem können bestimmte Vektoren die Expression von Genen, mit denen sie funktionsfähig verbunden
45 sind, steuern. Diese Vektoren werden als "Expressionsvektoren" bezeichnet. Gewöhnlich haben die Expressionsvektoren, die bei DNA-Rekombinationstechniken verwendet werden, die Form von Plas-

miden. In der vorliegenden Beschreibung können "Plasmid" und "Vektor" austauschbar verwendet werden, da das Plasmid die am häufigsten verwendete Vektorform ist. Die Erfindung soll diese anderen Expressionsvektorformen, wie virale Vektoren (bspw. replikationsdefiziente Retroviren, Adenoviren und adenoverwandte Viren), die ähnliche Funktionen ausüben, umfassen.

Der erfindungsgemäße rekombinante Expressionsvektor umfaßt eine erfindungsgemäße Nukleinsäure in einer Form, die sich zur Expression der Nukleinsäure in einer Wirtszelle eignet, was bedeutet, daß die rekombinanten Expressionsvektoren eine oder mehrere regulatorische Sequenzen, ausgewählt auf der Basis der zur Expression zu verwendenden Wirtszellen, die mit der zu exprimierenden Nukleinsäuresequenz funktionsfähig verbunden ist, umfaßt. In einem rekombinanten Expressionsvektor bedeutet "funktionsfähig verbunden", daß die Nukleotidsequenz von Interesse derart an die regulatorische(n) Sequenz(en) gebunden ist, daß die Expression der Nukleotidsequenz möglich ist (bspw. in einem In-vitro-Transkriptions-/Translationssystem oder in einer Wirtszelle, wenn der Vektor in die Wirtszelle eingebracht ist). Der Begriff "regulatorische Sequenz" soll Promotoren, Enhancer und andere Expressionskontrollelemente (bspw. Polyadenylierungssignale) umfassen. Diese regulatorischen Sequenzen sind bspw. beschrieben in Goeddel: Gene Expression Technology: Methods in Enzymology 185, Academic Press, San Diego, CA (1990). Regulatorische Sequenzen umfassen solche, die die konstitutive Expression einer Nukleotidsequenz in vielen Wirtszelltypen steuern, und solche, die die direkte Expression der Nukleotidsequenz nur in bestimmten Wirtszellen steuern. Der Fachmann ist sich dessen bewußt, daß die Gestaltung eines Expressionsvektors von Faktoren abhängen kann, wie der Wahl der zu transformierenden Wirtszelle, dem Ausmaß der Expression des gewünschten Proteins usw. Die erfindungsgemäßen Expressionsvektoren können in die Wirtszellen eingebracht werden, so daß dadurch Proteine oder Peptide, einschließlich Fusionsproteinen oder -peptiden, die von den Nukleinsäuren, wie hier beschrieben, codiert werden, hergestellt werden (bspw. SRT-Proteine, mutierte Formen von SRT-Proteinen, Fusionsproteine, usw.).

Die erfindungsgemäßen rekombinanten Expressionsvektoren können zur Expression von SRT-Proteinen in prokaryotischen oder eukaryotischen Zellen ausgestaltet sein. Bspw. können SRT-Gene in bakteriellen Zellen, wie *C. glutamicum*, Insektenzellen (mit Baculovirus-Expressionsvektoren), Hefe- und anderen Pilzzellen (siehe Romanos, M.A. et al. (1992) "Foreign gene expression in yeast: a review", Yeast 8: 423-488; van den Hondel, C.A.M.J.J. et al. (1991) "Heterologous gene expression in filamentous fungi" in: More Gene Manipulations in Fungi, J.W. Bennet & L.L. Lasure,

- Hrsg., S. 396-428: Academic Press: San Diego; und van den Hondel, C.A.M.J.J. & Punt, P.J. (1991) "Gene transfer systems and vector development for filamentous fungi. in: Applied Molecular Genetics of Fungi, Peberdy, J.F. et al., Hrsg, S. 1-28, Cambridge University Press: Cambridge), Algen- und vielzelligen Pflanzenzellen (siehe Schmidt, R. und Willmitzer, L. (1988) "High efficiency *Agrobacterium tumefaciens*-mediated transformation of *Arabidopsis thaliana* leaf and cotyledon explants" Plant Cell Rep.: 583-586) oder Säugetierzellen exprimiert werden. Geeignete Wirtszellen werden weiter erörtert in Goeddel, Gene Expression Technology: Methods in Enzymology 185, Academic Press, San Diego, CA (1990). Der rekombinante Expressionsvektor kann alternativ, bspw. mit T7-Promotorregulatorischen Sequenzen und T7-Polymerase, in vitro transkribiert und translatiert werden.
- 15 Die Expression von Proteinen in Prokaryonten erfolgt meist mit Vektoren, die konstitutive oder induzierbare Promotoren enthalten, die die Expression von Fusions- oder Nicht-Fusionsproteinen steuern. Fusionsvektoren steuern eine Reihe von Aminosäuren zu einem darin codierten Protein, gewöhnlich am Aminoterminus des rekombinanten Proteins, bei. Diese Fusionsvektoren haben gewöhnlich drei Aufgaben: 1) die Verstärkung der Expression von rekombinantem Protein; 2) die Erhöhung der Löslichkeit des rekombinanten Proteins; und 3) die Unterstützung der Reinigung des rekombinanten Proteins durch Wirkung als Ligand bei der Affinitätsreinigung. Bei Fusions-Expressionsvektoren wird oft eine proteolytische Spaltstelle an der Verbindungsstelle der Fusionseinheit und des rekombinanten Proteins eingebracht, so daß die Trennung des rekombinanten Proteins von der Fusionseinheit nach der Reinigung des Fusionsproteins möglich ist. Diese Enzyme und ihre entsprechenden Erkennungssequenzen umfassen Faktor Xa, Thrombin und Entero-kinase.
- 35 Übliche Fusionsexpressionsvektoren umfassen pGEX (Pharmacia Biotech Inc; Smith, D.B. und Johnson, K.S. (1988) Gene 67: 31-40), pMAL (New England Biolabs, Beverly, MA) und pRIT 5 (Pharmacia, Piscataway, NJ), bei denen Glutathion-S-Transferase (GST), Maltose E-bindendes Protein bzw. Protein A an das rekombinante Zielprotein fusioniert wird. Bei einer Ausführungsform ist die codierende Sequenz des SRT-Proteins in einen pGEX-Expressionsvektor kloniert, so daß ein Vektor erzeugt wird, der ein Fusionsprotein codiert, umfassend vom N-Terminus zum C-Terminus, GST - Thrombin-Spaltstelle - X-Protein. Das Fusionsprotein kann durch Affinitätschromatographie mittels Glutathion-Agarose-Harz gereinigt werden. Das rekombinante SRT-Protein, das nicht mit GST fusioniert
- 40
- 45

ist, kann durch Spaltung des Fusionsproteins mit Thrombin gewonnen werden.

Beispiele geeigneter induzierbarer Nicht-Fusions-Expressionsvektoren aus *E. coli* umfassen pTrc (Amann et al., (1988) Gene 69: 301 - 315) und pET 11d (Studier et al. Gene Expression Technology: Methods in Enzymology 185, Academic Press, San Diego, Kalifornien (1990) 60-89). Die Zielgenexpression aus dem pTrc-Vektor beruht auf der Transkription durch Wirts-RNA-Polymerase von einem Hybrid-trp-lac-Fusionspromotor. Die Zielgenexpression aus dem pET11d-Vektor beruht auf der Transkription von einem T7-gnl0-lac-Fusions-Promotor, die von einer coexprimierten viralen RNA-Polymerase (T7 gnl) vermittelt wird. Diese virale Polymerase wird von den Wirtsstämmen BL 21 (DE3) oder HMS174 (DE3) von einem residenten λ -Prophagen geliefert, der ein T7 gnl-Gen unter der Transkriptionskontrolle des lacUV 5-Promotors birgt.

Eine Strategie zur Maximierung der Expression des rekombinanten Proteins ist die Expression des Proteins in einem Wirtsbakterium, dessen Fähigkeit zur proteolytischen Spaltung des rekombinanten Proteins gestört ist (Gottesman, S. Gene Expression Technology: Methods in Enzymology 185, Academic Press, San Diego, Kalifornien (1990) 119-128). Eine weitere Strategie ist die Veränderung der Nukleinsäuresequenz der in einen Expressionsvektor zu inserierenden Nukleinsäure, so daß die einzelnen Codons für jede Aminosäure diejenigen sind, die vorzugsweise in einem zur Expression ausgewählten Bakterium, wie *C. glutamicum*, verwendet werden (Wada et al. (1992) Nucleic Acids Res. 20: 2111 - 2118). Diese Veränderung der erfindungsgemäßen Nukleinsäuresequenzen erfolgt durch Standard-DNA-Synthesetechniken.

Bei einer weiteren Ausführungsform ist der SRT-Proteinexpressionsvektor ein Hefe-Expressionsvektor. Beispiele für Vektoren zur Expression in der Hefe *S. cerevisiae* umfassen pYepSec1 (Baldari et al., (1987) Embo J. 6: 229-234), pMFa (Kurjan und Herskowitz (1982) Cell 30: 933-943), pJRY88 (Schultz et al. (1987) Gene 54: 113 - 123) sowie pYES2 (Invitrogen Corporation, San Diego, CA). Vektoren und Verfahren zur Konstruktion von Vektoren, die sich zur Verwendung in anderen Pilzen, wie filamentösen Pilzen, eignen, umfassen diejenigen, die eingehend beschrieben sind in: van den Hondel, C.A.M.J.J. & Punt, P.J. (1991) "Gene transfer systems and vector development for filamentous fungi, in: Applied Molecular Genetics of fungi, J.F. Peberdy et al., Hrsg., S. 1-28, Cambridge University Press: Cambridge.

Alternativ können die erfindungsgemäßen SRT-Proteine in Insektenzellen unter Verwendung von Baculovirus-Expressionsvektoren exprimiert werden. Baculovirus-Vektoren, die zur Expression von Proteinen in gezüchteten Insektenzellen (bspw. Sf9-Zellen) verfügbar sind, umfassen die pAc-Reihe (Smith et al., (1983) Mol. Cell Biol. 3: 2156-2165) und die pVL-Reihe (Lucklow und Summers (1989) Virology 170: 31-39).

In einer weiteren Ausführungsform können die erfindungsgemäßen SRT-Proteine in einzelligen Pflanzenzellen (wie Algen) oder in Pflanzenzellen höherer Pflanzen (bspw. Spermatophyten, wie Feldfrüchte) exprimiert werden. Beispiele für Pflanzen-Expressionsvektoren umfassen solche, die eingehend beschrieben sind in: Becker, D., Kemper, E., Schell, J. und Masterson, R. (1992) "New plant binary vectors with selectable markers located proximal to the left border", Plant Mol. Biol. 20: 1195-1197; und Bevan, M.W. (1984) "Binary Agrobacterium vectors for plant transformation", Nucl. Acids Res. 12: 8711-8721.

In einer weiteren Ausführungsform wird eine erfindungsgemäße Nukleinsäure in Säugetierzellen mit einem Säugetier-Expressionsvektor exprimiert.. Beispiele für Säugetier-Expressionsvektoren umfassen pCDM8 (Seed, B. (1987) Nature 329:840) und pMT2PC (Kaufman et al. (1987) EMBO J. 6: 187-195). Bei der Verwendung in Säugetierzellen werden die Kontrollfunktionen des Expressionsvektors oft von viralen regulatorischen Elementen bereitgestellt. Gemeinhin verwendete Promotoren stammen bspw. aus Polyoma, Adenovirus2, Cytomegalievirus und Simian Virus 40. Für weitere geeignete Expressionssysteme für prokaryotische und eukaryotische Zellen siehe die Kapitel 16 und 17 aus Sambrook, J., Fritsch, E.F. und Maniatis, T., Molecular cloning: A Laboratory Manual, 2. Auflage, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, 1989.

Bei einer weiteren Ausführungsform kann der rekombinante Säugetier-Expressionsvektor die Expression der Nukleinsäure vorzugsweise in einem bestimmten Zelltyp bewirken (bspw. werden gewebespezifische regulatorische Elemente zur Expression der Nukleinsäure verwendet). Gewebespezifische regulatorische Elemente sind im Fachgebiet bekannt. Nicht-einschränkende Beispiele für geeignete gewebespezifische Promotoren umfassen den Albuminpromotor (leberspezifisch; Pinkert et al. (1987) Genes Dev. 1: 268-277), lymphoid-spezifische Promotoren (Calame und Eaton (1988) Adv. Immunol. 43: 235-275), insbesondere Promotoren von T-Zellrezeptoren (Winoto und Baltimore (1989) EMBO J. 8: 729-733) und Immunglobulinen (Banerji et al. (1983) Cell 33: 729-740; Queen und Baltimore (1983) Cell 33: 741-748), neuronspezifische Promotoren

(bspw. Neurofilament-Promotor; Byrne und Ruddle (1989) PNAS 86: 5473-5477), pankreasspezifische Promotoren (Edlund et al., (1985) Science 230: 912-916) und milchdrüsenspezifische Promotoren (bspw. Milchserum-Promotor; US-Patent Nr. 4 873 316 und europäische Patentanmeldungsveröffentlichung Nr. 264 166). Entwicklungsregulierte Promotoren sind ebenfalls umfaßt, bspw. die Maus-hox-Promotoren (Kessel und Gruss (1990) Science 249: 374-379) und der α -Fetoprotein-Promotor (Campes und Tilghman (1989) Genes Dev. 3: 537-546).

10

Die Erfindung stellt zudem einen rekombinanten Expressionsvektor bereit, umfassend ein erfindungsgemäßes DNA Molekül, das in Antisense-Richtung in den Expressionsvektor kloniert ist. Dies bedeutet, daß das DNA-Molekül derart mit einer regulatorischen Sequenz funktionsfähig verbunden ist, daß die Expression (durch Transkription des DNA-Moleküls) eines RNA-Moleküls, das zur SRT-mRNA antisense ist, möglich ist. Es können regulatorische Sequenzen ausgewählt werden, die funktionsfähig an eine in Antisense-Richtung klonierte Nukleinsäure gebunden sind und die die kontinuierliche Expression des Antisense-RNA-Moleküls in einer Vielzahl von Zelltypen steuern, bspw. können virale Promotoren und/oder Enhancer oder regulatorische Sequenzen ausgewählt werden, die die konstitutive, gewebespezifische oder zelltypspezifische Expression von Antisense-RNA steuern. Der Antisense-Expressionsvektor kann in Form eines rekombinanten Plasmids, Phagemids oder attenuierten Virus vorliegen, in dem Antisense-Nukleinsäuren unter der Kontrolle eines hochwirksamen regulatorischen Bereichs produziert werden, dessen Aktivität durch den Zelltyp bestimmt wird, in den der Vektor eingebracht wird. Für eine Diskussion der Regulation der Genexpression mittels Antisense-Genen, siehe Weintraub, H. et al., Antisense-RNA as a molecular tool for genetic analysis, Reviews - Trends in Genetics, Bd. 1(1) 1986.

Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft die Wirtszellen, in die ein erfindungsgemäßer rekombinanter Expressionsvektor eingebracht worden ist. Die Begriffe "Wirtszelle" und "rekombinante Wirtszelle" werden hier untereinander austauschbar verwendet. Es ist selbstverständlich, daß diese Begriffe nicht nur eine bestimmte Zielzelle, sondern auch die Nachkommen oder potentiellen Nachkommen dieser Zelle betreffen. Da in aufeinanderfolgenden Generationen aufgrund von Mutation oder Umwelteinflüssen bestimmte Modifikationen auftreten können, sind diese Nachkommen nicht unbedingt mit der Parentalzelle identisch, sind jedoch im Umfang des Begriffs, wie er hier verwendet wird, noch umfaßt.

45

Eine Wirtszelle kann eine prokaryotische oder eukaryotische Zelle sein. Bspw. kann ein SRT-Protein in Bakterienzellen, wie *C. glutamicum*, Insektenzellen, Hefe- oder Säugetierzellen (wie Ovarzellen des chinesischen Hamsters (CHO) oder COS-Zellen) exprimiert werden. Andere geeignete Wirtszellen sind dem Fachmann geläufig. Mikroorganismen, die mit *Corynebacterium glutamicum* verwandt sind und sich geeignet als Wirtszellen für die erfindungsgemäßen Nukleinsäure- und Proteinmoleküle verwenden lassen, sind in Tabelle 3 aufgeführt.

10

Durch herkömmliche Transformations- oder Transfektionsverfahren läßt sich Vektor-DNA in prokaryotische oder eukaryotische Zellen einbringen. Die Begriffe "Transformation" und "Transfektion", wie sie hier verwendet werden, sollen eine Vielzahl von im Stand der Technik bekannten Verfahren zum Einbringen fremder Nukleinsäure (bspw. DNA) in eine Wirtszelle umfassen, einschließlich Calciumphosphat- oder Calciumchlorid-Coprazipitation, DEAE-Dextran-vermittelte Transfektion, Lipofektion oder Elektroporation. Geeignete Verfahren zur Transformation oder Transfektion von Wirtszellen lassen sich nachlesen in Sambrook et al. (Molecular Cloning: A Laboratory Manual. 2. Aufl. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, 1989) und anderen Labor-Handbüchern.

Für die stabile Transfektion von Säugetierzellen ist bekannt, daß je nach verwendetem Expressionsvektor und verwendeter Transfektionstechnik nur ein kleiner Teil der Zellen die fremde DNA in ihr Genom integriert. Zur Identifizierung und Selektion dieser Integrierten wird gewöhnlich ein Gen, das einen selektierbaren Marker (z.B. Resistenz gegen Antibiotika) codiert, zusammen mit dem Gen von Interesse in die Wirtszellen eingebracht. Bevorzugte selektierbare Marker umfassen solche, die die Resistenz gegen Medikamente, wie G418, Hygromycin und Methotrexat, verleihen. Eine Nukleinsäure, die einen selektierbaren Marker codiert, kann in eine Wirtszelle auf dem gleichen Vektor eingebracht werden, wie derjenige, der ein SRT-Protein codiert, oder kann auf einem gesonderten Vektor eingebracht werden. Zellen, die mit der eingebrachten Nukleinsäure stabil transfiziert worden sind, können durch Medikamentenselektion identifiziert werden (z.B. Zellen, die den selektierbaren Marker integriert haben, überleben, wohingegen die anderen Zellen sterben).

Zur Erzeugung eines homolog rekombinierten Mikroorganismus wird ein Vektor hergestellt, der zumindest einen Abschnitt eines SRT-Gens enthält, in den eine Deletion, Addition oder Substitution eingebracht worden ist, um das SRT-Gen zu verändern, bspw. funktionell zu disruptieren. Dieses SRT-Gen ist vorzugsweise ein Co-

- rynebacterium glutamicum-SRT-Gen, jedoch kann ein Homologon von einem verwandten Bakterium oder sogar von einer Säugetier-, Hefe- oder Insektenquelle verwendet werden. Bei einer bevorzugten Ausführungsform ist der Vektor derart ausgestaltet, daß das endogene
- 5 SRT-Gen bei homologer Rekombination funktionell disruptiert ist (d.h. nicht länger ein funktionelles Protein codiert, ebenfalls bezeichnet als "Knockout"-Vektor). Der Vektor kann alternativ derart ausgestaltet sein, daß das endogene SRT-Gen bei homologer Rekombination mutiert oder anderweitig verändert ist, jedoch noch
- 10 das funktionelle Protein codiert (z.B. kann der stromaufwärts gelegene regulatorische Bereich derart verändert sein, daß dadurch die Expression des endogenen SRT-Proteins verändert wird.). Der veränderte Abschnitt des SRT-Gens ist im homologen Rekombinationsvektor an seinem 5'- und 3'-Ende von zusätzlicher Nukleinsäure
- 15 des SRT-Gens flankiert, die eine homologe Rekombination zwischen dem exogenen SRT-Gen, das von dem Vektor getragen wird, und einem endogenen SRT-Gen in einem Mikroorganismus, ermöglicht. Die zusätzliche flankierende SRT-Nukleinsäure ist für eine erfolgreiche homologe Rekombination mit dem endogenen Gen hinreichend lang.
- 20 Gewöhnlich enthält der Vektor mehrere Kilobasen flankierende DNA (sowohl am 5'- als auch am 3'-Ende) (siehe z.B. Thomas, K.R. und Capecchi, M.R. (1987) Cell 51: 503 für eine Beschreibung von homologen Rekombinationsvektoren). Der Vektor wird in einen Mikroorganismus (z.B. durch Elektroporation) eingebracht, und Zellen,
- 25 in denen das eingebrachte SRT-Gen mit dem endogenen SRT-Gen homolog rekombiniert ist, werden unter Verwendung im Fachgebiet bekannter Verfahren selektiert.

- Bei einer anderen Ausführungsform können rekombinante Mikroorganismen produziert werden, die ausgewählte Systeme enthalten, die
- 30 eine regulierte Expression des eingebrachten Gens ermöglichen. Der Einschluß eines SRT-Gens in einem Vektor unter der Kontrolle des Lac-Operons ermöglicht z.B. die Expression des SRT-Gens nur in Gegenwart von IPTG. Diese regulatorischen Systeme sind im
- 35 Fachgebiet bekannt.

- Eine erfindungsgemäße Wirtszelle, wie eine prokaryotische oder eukaryotische Wirtszelle in Kultur, kann zur Produktion (d.h. Expression) eines SRT-Proteins verwendet werden. Die Erfindung
- 40 stellt zudem Verfahren zur Produktion von SRT-Proteinen unter Verwendung der erfindungsgemäßen Wirtszellen bereit. Bei einer Ausführungsform umfaßt das Verfahren die Anzucht der erfindungsgemäßen Wirtszelle (in die ein rekombinanter Expressionsvektor, der ein SRT-Protein codiert, eingebracht worden ist, oder in de-
- 45 ren Genom ein Gen eingebracht worden ist, das ein Wildtyp- oder verändertes SRT-Protein codiert) in einem geeigneten Medium, bis das SRT-Protein produziert worden ist. Das Verfahren umfaßt in

einer weiteren Ausführungsform das Isolieren der SRT-Proteine aus dem Medium oder der Wirtszelle.

C. Erfindungsgemäße Verwendungen und Verfahren

5

Die hier beschriebenen Nukleinsäuremoleküle, Proteine, Proteinhomologa, Fusionsproteine, Primer, Vektoren und Wirtszellen können in einem oder mehreren nachstehenden Verfahren verwendet werden: Identifikation von *C. glutamicum* und verwandten Organismen, Kartierung von Genomen von Organismen, die mit *C. glutamicum* verwandt sind, Identifikation und Lokalisation von *C. glutamicum*-Sequenzen von Interesse, Evolutionsstudien, Bestimmung von SRT-Proteinbereichen, die für die Funktion notwendig sind, Modulation der Aktivität eines SRT-Proteins; Modulation der Aktivität eines SRT-Wegs; und Modulation der zellulären Produktion einer gewünschten Verbindung, wie einer Feinchemikalie. Die erfindungsgemäßen SRT-Nukleinsäuremoleküle haben eine Vielzahl von Verwendungen. Sie können zunächst zur Identifikation eines Organismus als *Corynebacterium glutamicum* oder naher Verwandten davon verwendet werden. Sie können zudem zur Identifikation von *C. glutamicum* oder eines Verwandten davon in einer Mischpopulation von Mikroorganismen verwendet werden. Die Erfindung stellt die Nukleinsäuresequenzen einer Reihe von *C. glutamicum*-Genen bereit. Durch Sondieren der extrahierten genomischen DNA einer Kultur einer einheitlichen oder gemischten Population von Mikroorganismen unter stringenten Bedingungen mit einer Sonde, die einen Bereich eines *C. glutamicum*-Gens umfaßt, das für diesen Organismus einzigartig ist, kann man bestimmen, ob dieser Organismus zugegen ist. *Corynebacterium glutamicum* selbst ist zwar nicht pathogen, jedoch ist es mit pathogenen Arten, wie *Corynebacterium diphtheriae*, verwandt. Der Nachweis eines solchen Organismus ist von signifikanter klinischer Bedeutung.

Die erfindungsgemäßen Nukleinsäure- und Proteinmoleküle können als Marker für spezifische Bereiche des Genoms dienen. Dies ist nicht nur beim Kartieren des Genoms, sondern auch für funktionelle Studien von *C. glutamicum*-Proteinen nützlich. Zur Identifikation des Genombereichs, an den ein bestimmtes *C. glutamicum*-DNA-bindendes Protein bindet, kann das *C. glutamicum*-Genom bspw. gespalten werden, und die Fragmente mit dem DNA-bindenden Protein inkubiert werden. Diejenigen, die das Protein binden, können zusätzlich mit den erfindungsgemäßen Nukleinsäuremolekülen, vorzugsweise mit leicht nachweisbaren Markierungen, sondiert werden; die Bindung eines solchen Nukleinsäuremoleküls an das Genomfragment ermöglicht die Lokalisation des Fragmentes auf der genomischen Karte von *C. glutamicum*, und wenn dies mehrmals mit unterschiedlichen Enzymen durchgeführt wird, erleichtert es eine

rasche Bestimmung der Nukleinsäuresequenz, an die das Protein bindet. Die erfindungsgemäßen Nukleinsäuremoleküle können zudem hinreichend homolog zu den Sequenzen verwandter Arten sein, so daß diese Nukleinsäuremoleküle als Marker für die Konstruktion
5 einer genomischen Karte in verwandten Bakterien, wie *Brevibacterium lactofermentum*, dienen können.

Die erfindungsgemäßen SRT-Nukleinsäuremoleküle eignen sich ebenfalls für Evolutions- und Proteinstrukturuntersuchungen. Die Re-
10 sistenzprozesse, an denen die erfindungsgemäßen Moleküle beteiligt sind, werden von einer Reihe von Zellen, ausgenutzt; durch Vergleich der Sequenzen der erfindungsgemäßen Nukleinsäuremoleküle mit solchen, die ähnliche Enzyme aus anderen Organismen codieren, kann der Evolutions-Verwandschaftsgrad der Organismen be-
15 stimmt werden. Entsprechend ermöglicht ein solcher Vergleich die Bestimmung, welche Sequenzbereiche konserviert sind und welche nicht, was bei der Bestimmung solcher Bereiche des Proteins hilfreich sein kann, die für die Enzymfunktion essentiell sind. Dieser Typ der Bestimmung ist für Proteintechnologie-Untersuchungen
20 wertvoll und kann einen Hinweis darauf geben, welches Protein Mutagenese tolerieren kann, ohne die Funktion zu verlieren.

Die Manipulation der erfindungsgemäßen SRT-Nukleinsäuremoleküle kann die Produktion von SRT-Proteinen mit funktionellen Unter-
25 schieden zu den Wildtyp-SRT-Proteinen bewirken. Diese Proteine können hinsichtlich ihrer Effizienz oder Aktivität verbessert werden, können in größerer Anzahl als gewöhnlich in der Zelle zugegen sein, oder können hinsichtlich ihrer Effizienz oder Aktivität geschwächt sein. Das Ziel dieser Manipulationen ist die Stei-
30 gerung der Lebensfähigkeit und der Aktivität der Zelle, wenn sie Umwelt- und/oder chemischen Streßfaktoren und Schadstoffen ausgesetzt ist, die bei großangelegten Fermenterkulturen häufig vorkommen. Durch Erhöhen der Aktivität oder der Kopienzahl einer hitzeschockregulierten Protease kann man die Fähigkeit der Zelle,
35 falsch gefaltete Proteine zu zerstören, vergrößern, die ansonsten die normalen Zellfunktionen stören würden (bspw. weiteres Binden von Substraten und Cofaktoren, obwohl dem Protein die Aktivität, auf diese Moleküle geeignet einzuwirken, fehlt). Das Gleiche gilt für die Überexpression oder Optimierung der Aktivität von einem
40 oder mehreren, durch Hitze- oder Kälteschock induzierten Chaperone-Molekülen. Diese Proteine dienen der korrekten Faltung naszierender Polypeptidketten, und somit erhöht ihre gesteigerte Aktivität oder ihr verstärktes Vorhandensein den Prozentsatz an richtig gefalteten Proteinen in der Zelle, was wiederum die Ge-
45 samt-Stoffwechseleffizienz und Lebensfähigkeit der Zellen in Kultur erhöht. Die Überexpression oder Optimierung der durch osmotischen Schock aktivierten Transportermoleküle sollte die Fähigkeit

des Teils der Zelle, die intrazelluläre Homöostase beizubehalten, steigern, wodurch die Lebensfähigkeit dieser Zellen in Kultur erhöht wird. Die Überexpression oder der Anstieg der Aktivität durch Mutagenese von Proteinen, die an der Entwicklung zellulärer 5 Resistenz gegenüber verschiedenen Streßfaktoren beteiligt sind (entweder durch Transport der angreifenden Chemikalie aus der Zelle oder durch Modifikation der Chemikalie in eine weniger gefährliche Substanz) sollte die Leistungsfähigkeit des Organismus in der Umgebung, die die gefährliche Substanz enthält (z.B. eine 10 großangelegte Fermenterkultur), steigern und somit ermöglichen, daß relativ mehr Zellen in einer solchen Kultur überleben. Der Nettoeffekt sämtlicher Mutagenesestrategien ist die Steigerung der Quantität feinchemikalienerzeugender Verbindungen in der Kultur, wodurch die Ausbeute, Produktion und/oder Effizienz der Pro- 15 duktion von einer oder mehreren gewünschten Feinchemikalien aus der Kultur erhöht wird.

Diese vorstehend genannte Liste von Mutagenesestrategien für SRT-Proteine, die erhöhte Ausbeuten einer gewünschten Verbindung be- 20 wirken sollen, soll nicht einschränkend sein; Variationen dieser Mutagenesestrategien sind dem Fachmann leicht ersichtlich. Durch diese Mechanismen können die erfindungsgemäßen Nukleinsäure- und Proteinmoleküle verwendet werden, um *C. glutamicum* oder verwandte Bakterienstämme, die mutierte SRT-Nukleinsäure- und Proteinmole- 25 küle exprimieren, zu erzeugen, so daß die Ausbeute, Produktion und/oder Effizienz der Produktion einer gewünschten Verbindung verbessert wird. Die gewünschte Verbindung kann ein natürliches Produkt von *C. glutamicum* sein, welches die Endprodukte der Biosynthesewege und Zwischenprodukte natürlich vorkommender metabo- 30 lischer Wege sowie Moleküle umfaßt, die im Metabolismus von *C. glutamicum* nicht natürlich vorkommen, die jedoch von einem erfindungsgemäßen *C. glutamicum*-Stamm produziert werden.

Diese Erfindung wird durch die nachstehenden Beispiele weiter 35 veranschaulicht, die nicht als einschränkend aufgefaßt werden sollen. Die Inhalte sämtlicher, in dieser Patentanmeldung zitierter Literaturstellen, Patentanmeldungen, Patente und veröffentlichter Patentanmeldungen sind hiermit durch Bezugnahme aufgenommen.

40

45

Beispiele

Beispiel 1: Präparation der gesamten genomischen DNA aus *Corynebacterium glutamicum* ATCC13032

5

Eine Kultur von *Corynebacterium glutamicum* (ATCC 13032) wurde über Nacht bei 30°C unter starkem Schütteln in BHI-Medium (Difco) gezüchtet. Die Zellen wurden durch Zentrifugation geerntet, der Überstand wurde verworfen, und die Zellen wurden in 5ml Puffer I (5% des Ursprungsvolumens der Kultur - sämtliche angegebenen Volumina sind für 100 ml Kulturvolumen berechnet) resuspendiert. Die Zusammensetzung von Puffer I: 140,34 g/l Saccharose, 2,46 g/l $\text{MgSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$, 10 ml/l KH_2PO_4 -Lösung (100g/l, mit KOH eingestellt auf pH-Wert 6,7), 50 ml/l M12-Konzentrat (10 g/l $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, 1 g/l NaCl, 2 g/l $\text{MgSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$, 0,2 g/l CaCl_2 , 0,5 g/l Hefe-Extrakt (Difco), 10 ml/l Spurenelemente-Mischung (200 mg/l $\text{FeSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 10 mg/l $\text{ZnSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$, 3 mg/l $\text{MnCl}_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$, 30 mg/l H_3BO_3 , 20 mg/l $\text{CoCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$, 1 mg/l $\text{NiCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$, 3 mg/l $\text{Na}_2\text{MoO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 500 mg/l Komplexbildner (EDTA oder Citronensäure), 100 ml/l Vitamingemisch (0,2 ml/l Biotin, 0,2 mg/l Folsäure, 20 mg/l p-Aminobenzoessäure, 20 mg/l Riboflavin, 40 mg/l Ca-Panthothenat, 140 mg/l Nikotinsäure, 40 mg/l Pyridoxolhydrochlorid, 200 mg/l Myoinositol). Lysozym wurde in einer Endkonzentration von 2,5 mg/ml zur Suspension gegeben. Nach etwa 4 Std. Inkubation bei 37°C wurde die Zellwand abgebaut, und die erhaltenen Protoplasten wurden durch Zentrifugation geerntet. Das Pellet wurde einmal mit 5 ml Puffer I und einmal mit 5 ml TE-Puffer (10 mM Tris-HCl, 1 mM EDTA, pH-Wert 8) gewaschen. Das Pellet wurde in 4 ml TE-Puffer resuspendiert, und 0,5 ml SDS-Lösung (10%) und 0,5 ml NaCl-Lösung (5 M) wurden zugegeben. Nach Zugabe von Proteinase K in einer Endkonzentration von 200 µg/ml wurde die Suspension etwa 18 Std. bei 37°C inkubiert. Die DNA wurde durch Extraktion mit Phenol, Phenol-Chloroform-Isoamylalkohol und Chloroform-Isoamylalkohol mittels Standard-Verfahren gereinigt. Dann wurde die DNA durch Zugabe von 1/50 Volumen 3 M Natriumacetat und 2 Volumina Ethanol, anschließender Inkubation für 30 min bei -20°C und 30 min Zentrifugation bei 12000 U/min in einer Hochgeschwindigkeitszentrifuge mit einem SS34-Rotor (Sorvall) gefällt. Die DNA wurde in 1 ml TE-Puffer gelöst, der 20 µg/ml RNase A enthielt, und für mindestens 3 Std. bei 4°C gegen 1000 ml TE-Puffer dialysiert. Während dieser Zeit wurde der Puffer 3mal ausgetauscht. Zu Aliquots von 0,4 ml der dialysierten DNA-Lösung wurden 0,4 ml 2 M LiCl und 0,8 ml Ethanol zugegeben. Nach 30 min Inkubation bei -20°C wurde die DNA durch Zentrifugation gesammelt (13000 U/min, Biofuge Fresco, Heraeus, Hanau, Deutschland). Das DNA-Pellet wurde in TE-Puffer gelöst. Durch dieses Verfahren hergestellte DNA konnte für alle Zwecke

35

verwendet werden, einschließlich Southern-Blotting oder zur Konstruktion genomischer Banken.

Beispiel 2: Konstruktion genomischer *Corynebacterium glutamicum*
5 (ATCC13032)-Banken in *Escherichia coli*

Ausgehend von DNA, hergestellt wie in Beispiel 1 beschrieben, wurden gemäß bekannter und gut eingeführter Verfahren (siehe bspw. Sambrook, J. et al. (1989) "Molecular Cloning: A Laboratory
10 Manual". Cold Spring Harbor Laboratory Press oder Ausubel, F.M. et al. (1994) "Current Protocols in Molecular Biology", John Wiley & Sons) Cosmid- und Plasmid-Banken hergestellt.

Es ließ sich jedes Plasmid oder Cosmid einsetzen. Besondere Ver-
15 wendung fanden die Plasmide pBR322 (Sutcliffe, J.G. (1979) Proc. Natl Acad. Sci. USA, 75: 3737-3741); pACYC177 (Change & Cohen (1978) J. Bacteriol. 134: 1141-1156); Plasmide der pBS-Reihe (pBSSK+, pBSSK- und andere; Stratagene, LaJolla, USA) oder Cosmide, wie SuperCos1 (Stratagene, LaJolla, USA) oder Lorist6
20 (Gibson, T.J. Rosenthal, A., und Waterson, R.H. (1987) Gene 53: 283-286.

Beispiel 3: DNA-Sequenzierung und Computer-Funktionsanalyse

25 Genomische Banken, wie in Beispiel 2 beschrieben, wurden zur DNA-Sequenzierung gemäß Standard-Verfahren, insbesondere dem Kettenabbruchverfahren mit ABI377-Sequenziermaschinen (s. z.B. Fleischman, R.D. et al. (1995) "Whole-genome Random Sequencing and Assembly of Haemophilus Influenzae Rd.", Science 269: 496-512)
30 verwendet. Die Sequenzierprimer mit den folgenden Nukleotidsequenzen wurden verwendet: 5'-GGAAACAGTATGACCATG-3' oder 5'-GTAAAACGACGGCCAGT-3'.

Beispiel 4: In-vivo-Mutagenese

35

In vivo-Mutagenese von *Corynebacterium glutamicum* kann durchgeführt werden, indem eine Plasmid- (oder andere Vektor-) DNA durch *E. coli* oder andere Mikroorganismen (z.B. *Bacillus* spp. oder Hefen, wie *Saccharomyces cerevisiae*) geleitet wird, die die Integrität ihrer genetischen Information nicht aufrechterhalten können. Übliche Mutatorstämme weisen Mutationen in den Genen für das DNA-Reparatursystem auf (z.B., mutHLS, mutD, mutT, usw., zum Vergleich siehe Rupp, W.D. (1996) DNA repair mechanisms in *Escherichia coli* and *Salmonella*, S. 2277-2294, ASM: Washington). Diese
45 Stämme sind dem Fachmann bekannt. Die Verwendung dieser Stämme

ist bspw. in Greener, A. und Callahan, M. (1994) Strategies 7; 32-34 veranschaulicht.

Beispiel 5: DNA-Transfer zwischen *Escherichia coli* und *Corynebacterium glutamicum*

- Mehrere *Corynebacterium*- und *Brevibacterium*-Arten enthalten endogene Plasmide (wie bspw. pHM1519 oder pBL1) die autonom replizieren (für einen Überblick siehe bspw. Martin, J.F. et al. (1987) Biotechnology 5: 137-146). Shuttle-Vektoren für *Escherichia coli* und *Corynebacterium glutamicum* lassen sich leicht mittels Standard-Vektoren für *E. coli* konstruieren (Sambrook, J. et al., (1989), "Molecular Cloning: A Laboratory Manual", Cold Spring Harbor Laboratory Press oder Ausubel, F.M. et al. (1994) "Current Protocols in Molecular Biology", John Wiley & Sons), denen ein Replikationsursprung für und ein geeigneter Marker aus *Corynebacterium glutamicum* beigegeben wird. Solche Replikationsursprünge werden vorzugsweise von endogenen Plasmiden entnommen, die aus *Corynebacterium*- und *Brevibacterium*-Arten isoliert worden sind.
- Besondere Verwendung als Transformationsmarker für diese Arten sind Gene für Kanamycin-Resistenz (wie solche, die vom Tn5- oder Tn-903-Transposon stammen) oder für Chloramphenicol (Winnacker, E.L. (1987) "From Genes to Clones - Introduction to Gene Technology, VCH, Weinheim). Es gibt zahlreiche Beispiele in der Literatur zur Herstellung einer großen Vielzahl von Shuttle-Vektoren, die in *E. coli* und *C. glutamicum* repliziert werden, und die für verschiedene Zwecke verwendet werden können, einschließlich Gen-Überexpression (siehe bspw. Yoshihama, M. et al. (1985) J. Bacteriol. 162: 591-597, Martin, J.F. et al., (1987) Biotechnology, 5: 137-146 und Eikmanns, B.J. et al. (1992) Gene 102: 93-98).

- Mittels Standard-Verfahren ist es möglich, ein Gen von Interesse in einen der vorstehend beschriebenen Shuttle-Vektoren zu klonieren und solche Hybrid-Vektoren in *Corynebacterium glutamicum*-Stämme einzubringen. Die Transformation von *C. glutamicum* läßt sich durch Protoplastentransformation (Kastsumata, R. et al., (1984) J. Bacteriol. 159, 306-311), Elektroporation (Liebl, E. et al., (1989) FEMS Microbiol. Letters, 53: 399-303) und in Fällen, bei denen spezielle Vektoren verwendet werden, auch durch Konjugation erzielen (wie z.B. beschrieben in Schäfer, A., et (1990) J. Bacteriol. 172: 1663-1666). Es ist ebenfalls möglich, die Shuttle-Vektoren für *C. glutamicum* auf *E. coli* zu übertragen, indem Plasmid-DNA aus *C. glutamicum* (mittels im Fachgebiet bekannter Standard-Verfahren) präpariert wird und in *E. coli* transformiert wird. Dieser Transformationsschritt kann mit Standard-Verfahren erfolgen, jedoch wird vorteilhafterweise ein Mcr-defizien-

ter *E. coli*-Stamm verwendet, wie NM522 (Gough & Murray (1983) J. Mol. Biol. 166: 1-19).

Beispiel 6: Bestimmung der Expression des mutierten Proteins

5

- Die Beobachtungen der Aktivität eines mutierten Proteins in einer transformierten Wirtszelle beruhen auf der Tatsache, daß das mutierte Protein auf ähnliche Weise und in ähnlicher Menge exprimiert wird wie das Wildtyp-Protein. Ein geeignetes Verfahren zur
- 10 Bestimmung der Transkriptionsmenge des mutierten Gens (ein Anzeichen für die mRNA-Menge, die für die Translation des Genprodukts verfügbar ist) ist die Durchführung eines Northern-Blots (s. bspw. Ausubel et al., (1988) Current Protocols in Molecular Biology, Wiley: New York), wobei ein Primer, der so ausgestaltet
- 15 ist, daß er an das Gen von Interesse bindet, mit einer nachweisbaren (gewöhnlich radioaktiven oder chemilumineszierenden) Markierung versehen wird, so daß - wenn die Gesamt-RNA einer Kultur des Organismus extrahiert, auf einem Gel aufgetrennt, auf eine stabile Matrix übertragen und mit dieser Sonde inkubiert wird -
- 20 die Bindung und die Quantität der Bindung der Sonde das Vorliegen und auch die Menge von mRNA für dieses Gen anzeigt. Diese Information ist ein Nachweis für das Ausmaß der Transkription des mutierten Gens. Gesamt-Zell-RNA läßt sich durch verschiedene Verfahren aus *Corynebacterium glutamicum* isolieren, die im Fachge-
- 25 biet bekannt sind, wie beschrieben in Bormann, E.R. et al., (1992) Mol. Microbiol. 6: 317-326.

- Zur Bestimmung des Vorliegens oder der relativen Menge von Protein, das aus dieser mRNA translatiert wird, können Standard-
- 30 Techniken, wie Western-Blot, eingesetzt werden (s. bspw. Ausubel et al. (1988) "Current Protocols in Molecular Biology", Wiley, New York). Bei diesem Verfahren werden Gesamt-Zellproteine extrahiert, durch Gelelektrophorese getrennt, auf eine Matrix, wie Nitrocellulose, übertragen und mit einer Sonde, wie einem Antikörper, inkubiert, die an das gewünschte Protein spezifisch bindet.
- 35 Diese Sonde ist gewöhnlich mit einer chemilumineszierenden oder kolorimetrischen Markierung versehen, die sich leicht nachweisen läßt. Das Vorliegen und die beobachtete Menge an Markierung zeigt das Vorliegen und die Menge des gesuchten Mutantenproteins in der
- 40 Zelle an.

Beispiel 7: Wachstum von genetisch verändertem *Corynebacterium glutamicum* - Medien und Anzuchtbedingungen

- 45 Genetisch veränderte Corynebakterien werden in synthetischen oder natürlichen Wachstumsmedien gezüchtet. Eine Anzahl unterschiedlicher Wachstumsmedien für Corynebakterien sind bekannt und leicht

- erhältlich (Lieb et al. (1989) Appl. Microbiol. Biotechnol. 32: 205-210; von der Osten et al. (1998) Biotechnology Letters 11: 11-16; Patent DE 4 120 867; Liebl (1992) "The Genus *Corynebacterium*", in: The Procaryotes, Bd. II, Balows, A., et al., Hrsg. Springer-Verlag). Diese Medien bestehen aus einer oder mehreren Kohlenstoffquellen, Stickstoffquellen, anorganischen Salzen, Vitaminen und Spurenelementen. Bevorzugte Kohlenstoffquellen sind Zucker, wie Mono-, Di- oder Polysaccharide. Sehr gute Kohlenstoffquellen sind bspw. Glucose, Fructose, Mannose, Galactose, Ribose, Sorbose, Ribulose, Lactose, Maltose, Saccharose, Raffinose, Stärke oder Cellulose. Man kann Zucker auch über komplexe Verbindungen, wie Melassen, oder andere Nebenprodukte aus der Zucker-Raffinierung zu den Medien geben. Es kann auch vorteilhaft sein, Gemische verschiedener Kohlenstoffquellen zuzugeben. Andere mögliche Kohlenstoffquellen sind Alkohole und organische Säuren, wie Methanol, Ethanol, Essigsäure oder Milchsäure. Stickstoffquellen sind gewöhnlich organische oder anorganische Stickstoffverbindungen oder Materialien, die diese Verbindungen enthalten. Beispielhafte Stickstoffquellen umfassen Ammoniak-Gas oder Ammoniumsalze, wie NH_4Cl oder $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, NH_4OH , Nitrate, Harnstoff, Aminosäuren oder komplexe Stickstoffquellen, wie Maisquellwasser, Sojamehl, Sojaprotein, Hefeextrakte, Fleischextrakte und andere.
- Anorganische Salzverbindungen, die in den Medien enthalten sein können, umfassen die Chlorid-, Phosphor-, oder Sulfatsalze von Calcium, Magnesium, Natrium, Kobalt, Molybdän, Kalium, Mangan, Zink, Kupfer und Eisen. Chelatbildner können zum Medium gegeben werden, um die Metallionen in Lösung zu halten. Besonders geeignete Chelatbildner umfassen Dihydroxyphenole, wie Catechol oder Protocatechuat oder organische Säuren, wie Citronensäure. Die Medien enthalten üblicherweise auch andere Wachstumsfaktoren, wie Vitamine oder Wachstumsförderer, zu denen bspw. Biotin, Riboflavin, Thiamin, Folsäure, Nikotinsäure, Panthothenat und Pyridoxin gehören. Wachstumsfaktoren und Salze stammen häufig von komplexen Medienkomponenten, wie Hefeextrakt, Melassen, Maisquellwasser und dergleichen. Die genaue Zusammensetzung der Medienverbindungen hängt stark vom jeweiligen Experiment ab und wird für jeden Fall individuell entschieden. Information über die Medienoptimierung ist erhältlich aus dem Lehrbuch "Applied Microbiol. Physiology, A Practical Approach" (Hrsg. P.M. Rhodes, P.F. Stanbury, IRL Press (1997) S. 53-73, ISBN 0 19 963577 3). Wachstumsmedien lassen sich auch von kommerziellen Anbietern beziehen, wie Standard 1 (Merck) oder BHI (Brain heart infusion, DIFCO) und dergleichen.

Sämtliche Medienkomponenten sind sterilisiert, entweder durch Hitze (20 min bei 1,5 bar und 121°C) oder durch Sterilfiltration. Die Komponenten können entweder zusammen oder nötigenfalls getrennt sterilisiert werden. Sämtliche Medienkomponenten können zu Beginn der Anzucht zugegeben sein oder wahlfrei kontinuierlich oder chargenweise hinzugegeben werden.

Die Anzuchtbedingungen werden für jedes Experiment gesondert definiert. Die Temperatur sollte zwischen 15°C und 45°C liegen und kann während des Experimentes konstant gehalten oder verändert werden. Der pH-Wert des Mediums sollte im Bereich von 5 bis 8,5, vorzugsweise um 7,0 liegen, und kann durch Zugabe von Puffern zu den Medien aufrechterhalten werden. Ein beispielhafter Puffer für diesen Zweck ist ein Kaliumphosphatpuffer. Synthetische Puffer, wie MOPS, HEPES; ACES usw., können alternativ oder gleichzeitig verwendet werden. Der Anzucht-pH-Wert läßt sich während der Anzucht auch durch Zugabe von NaOH oder NH₄OH konstant halten. Werden komplexe Medienkomponenten, wie Hefe-Extrakt verwendet, sinkt der Bedarf an zusätzlichen Puffern, da viele komplexe Verbindungen eine hohe Pufferkapazität aufweisen. Beim Einsatz eines Fermenters für die Anzucht von Mikroorganismen kann der pH-Wert auch mit gasförmigem Ammoniak reguliert werden.

Die Inkubationsdauer liegt gewöhnlich in einem Bereich von mehreren Stunden bis zu mehreren Tagen. Diese Zeit wird so ausgewählt, daß sich die maximale Menge Produkt in der Brühe ansammelt. Die offenbarten Wachstumsexperimente können in einer Vielzahl von Behältern, wie Mikrotiterplatten, Glasröhrchen, Glaskolben oder Glas- oder Metallfermentern unterschiedlicher Größen durchgeführt werden. Zum Screening einer großen Anzahl von Klonen sollten die Mikroorganismen in Mikrotiterplatten, Glasröhrchen oder Schüttelkolben entweder mit oder ohne Schikanen gezüchtet werden. Vorzugsweise werden 100-ml-Schüttelkolben verwendet, die mit 10% (bezogen auf das Volumen) des erforderlichen Wachstumsmediums gefüllt sind. Die Kolben sollten auf einem Kreiselerschüttler (Amplitude 25 mm) mit einer Geschwindigkeit im Bereich von 100-300 U/min geschüttelt werden. Verdampfungsverluste können durch Aufrechterhalten einer feuchten Atmosphäre verringert werden; alternativ sollte für die Verdampfungsverluste eine mathematische Korrektur durchgeführt werden.

Werden genetisch modifizierte Klone untersucht, sollten auch ein unmodifizierter Kontrollklon oder ein Kontrollklon getestet werden, der das Basisplasmid ohne Insertion enthält. Das Medium wird auf eine OD₆₀₀ von 0,5 - 1,5 angeimpft, wobei Zellen verwendet werden, die auf Agarplatten gezüchtet wurden, wie CM-Platten (10 g/l Glucose, 2,5 g/l NaCl, 2 g/l Harnstoff, 10 g/l Polypepton, 5

g/l Hefeextrakt, 5 g/l Fleischextrakt, 22 g/l Agar pH-Wert 6,8 mit 2 M NaOH), die bei 30°C inkubiert worden sind. Das Animpfen der Medien erfolgt entweder durch Einbringen einer Kochsalzlösung von *C. glutamicum*-Zellen von CM-Platten oder durch Zugabe einer
5 flüssigen Vorkultur dieses Bakteriums.

Beispiel 8: In-vitro-Analyse der Funktion mutierter Proteine

- Die Bestimmung der Aktivitäten und kinetischen Parameter von En-
10 zymen ist im Fachgebiet gut bekannt. Experimente zur Bestimmung der Aktivität eines bestimmten veränderten Enzyms müssen an die spezifische Aktivität des Wildtypenzyms angepaßt werden, was innerhalb der Fähigkeiten des Fachmann liegt. Überblicke über Enzyme im Allgemeinen sowie spezifische Einzelheiten, die die
15 Struktur, Kinetiken, Prinzipien, Verfahren, Anwendungen und Beispiele zur Bestimmung vieler Enzymaktivitäten betreffen, können bspw. in den nachstehenden Literaturstellen gefunden werden: Dixon, M., und Webb, E.C. (1979) *Enzymes*, Longmans, London; Fersht (1985) *Enzyme Structure and Mechanism*, Freeman, New York; Walsh
20 (1979) *Enzymatic Reaction Mechanisms*. Freeman, San Francisco; Price, N.C., Stevens, L. (1982) *Fundamentals of Enzymology*. Oxford Univ. Press: Oxford; Boyer, P.D: Hrsg. (1983) *The Enzymes*, 3. Aufl. Academic Press, New York; Bisswanger, H. (1994) *Enzymkinetik*, 2. Aufl. VCH, Weinheim (ISBN 3527300325); Berg-
25 meyer, H.U., Bergmeyer, J., Graßl, M. Hrsg. (1983-1986) *Methods of Enzymatic Analysis*, 3. Aufl. Bd. I-XII, Verlag Chemie: Weinheim; und Ullmann's *Encyclopedia of Industrial Chemistry* (1987) Bd. A9, "Enzymes", VCH, Weinheim, S. 352-363.
- 30 Die Aktivität von Proteinen, die an DNA binden, kann durch viele gut eingeführte Verfahren gemessen werden, wie DNA-Banden-Shift-Assays (die auch als Gelretardations-Assays bezeichnet werden). Die Wirkung dieser Proteine auf die Expression anderer Moleküle kann mit Reporter-Genassays (wie beschrieben in Kolmar, H. et al.,
35 (1995) *EMBO J.* 14: 3895-3904 und den darin zitierten Literaturstellen) gemessen werden. Reporter-Gen-Testsysteme sind wohl bekannt und für Anwendungen in pro- und eukaryotischen Zellen etabliert, wobei Enzyme, wie beta-Galactosidase, Grün-Fluoreszenz-Protein und mehrere andere verwendet werden.
- 40 Die Bestimmung der Aktivität von Membran-Transportproteinen kann gemäß den Techniken, wie beschrieben in Gennis, R.B. (1989) "Pores, Channels and Transporters", in *Biomembranes, Molecular Structure and Function*, Springer: Heidelberg, S. 85-137; 199-234;
45 und 270-322, erfolgen.

Beispiel 9: Analyse des Einflusses von mutiertem Protein auf die Produktion des gewünschten Produktes

- Die Wirkung der genetischen Modifikation in *C. glutamicum* auf die Produktion einer gewünschten Verbindung (wie einer Aminosäure) kann bestimmt werden, indem die modifizierten Mikroorganismen unter geeigneten Bedingungen (wie solchen, die vorstehend beschrieben sind) gezüchtet werden und das Medium und/oder die zellulären Komponenten auf die erhöhte Produktion des gewünschten Produktes (d.h. einer Aminosäure) untersucht wird. Solche Analysetechniken sind dem Fachmann wohlbekannt und umfassen Spektroskopie, Dünnschichtchromatographie, Färbeverfahren verschiedener Art, enzymatische und mikrobiologische Verfahren sowie analytische Chromatographie, wie Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (s. bspw. Ullman, Encyclopedia of Industrial Chemistry, Bd. A2, S. 89-90 und S. 443-613, VCH: Weinheim (1985); Fallon, A., et al., (1987) "Applications of HPLC in Biochemistry" in: Laboratory Techniques in Biochemistry and Molecular Biology, Bd. 17; Rehm et al. (1993) Biotechnology, Bd. 3, Kapitel III: "Product recovery and purification", S. 469-714, VCH: Weinheim; Belter, P.A. et al. (1988) Bioseparations: downstream processing for Biotechnology, John Wiley and Sons; Kennedy, J.F. und Cabral, J.M.S. (1992) Recovery processes for biological Materials, John Wiley and Sons; Shaeiwitz, J.A. und Henry, J.D. (1988) Biochemical Separations, in Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Bd. B3; Kapitel 11, S. 1-27, VCH: Weinheim; und Dechow, F.J. (1989) Separation and purification techniques in biotechnology, Noyes Publications).
- Zusätzlich zur Messung des Fermentationsendproduktes ist es ebenfalls möglich, andere Komponenten der Stoffwechselwege zu analysieren, die zur Produktion der gewünschten Verbindung verwendet werden, wie Zwischen- und Nebenprodukte, um die Gesamt-Produktivität des Organismus, die Ausbeute und/oder die Effizienz der Produktion der Verbindung zu bestimmen. Die Analyseverfahren umfassen Messungen der Nährstoffmengen im Medium (bspw. Zucker, Kohlenwasserstoffe, Stickstoffquellen, Phosphat und andere Ionen), Messungen der Biomassezusammensetzung und des Wachstums, Analyse der Produktion gewöhnlicher Metabolite aus Biosynthesewegen und Messungen von Gasen, die während der Fermentation erzeugt werden. Standardverfahren für diese Messungen sind in Applied Microbial Physiology; A Practical Approach, P.M. Rhodes und P.F. Stanbury, Hrsg. IRL Press, S. 103-129; 131-163 und 165-192 (ISBN: 0199635773) und den darin angegebenen Literaturstellen beschrieben.

Beispiel 10: Reinigung des gewünschten Produktes aus einer *C. glutamicum*-Kultur

Die Gewinnung des gewünschten Produktes aus *C. glutamicum*-Zellen
5 oder aus dem Überstand der vorstehend beschriebenen Kultur kann
durch verschiedene, im Fachgebiet bekannte Verfahren erfolgen.
Wird das gewünschte Produkt von den Zellen nicht sezerniert, können
die Zellen aus der Kultur durch langsame Zentrifugation ge-
erntet werden, die Zellen können durch Standard-Techniken, wie
10 mechanische Kraft oder Ultraschall, lysiert werden. Die
Zelltrümmer werden durch Zentrifugation entfernt, und die Über-
standsfraktion, die die löslichen Proteine enthält, wird zur wei-
teren Reinigung der gewünschten Verbindung erhalten. Wird das
Produkt von den *C. glutamicum*-Zellen sezerniert, werden die Zel-
15 len durch langsame Zentrifugation aus der Kultur entfernt, und
die Überstandsfraktion wird zur weiteren Reinigung behalten.

Die Überstandsfraktion aus beiden Reinigungsverfahren wird einer
Chromatographie mit einem geeigneten Harz unterworfen, wobei das
20 gewünschte Molekül entweder auf dem Chromatographieharz zurückge-
halten wird, viele Verunreinigungen in der Probe jedoch nicht,
oder wobei die Verunreinigungen auf dem Harz zurückbleiben, die
Probe hingegen nicht. Diese Chromatographieschritte können nöti-
genfalls wiederholt werden, wobei die gleichen oder andere Chro-
25 matographieharze verwendet werden. Der Fachmann ist in der Aus-
wahl der geeigneten Chromatographieharze und der wirksamsten An-
wendung für ein bestimmtes, zu reinigendes Molekül bewandert. Das
gereinigte Produkt kann durch Filtration oder Ultrafiltration
konzentriert und bei einer Temperatur aufbewahrt werden, bei der
30 die Stabilität des Produktes maximal ist.

Im Fachgebiet sind viele Reinigungsverfahren bekannt, die nicht
auf das vorhergehende Reinigungsverfahren eingeschränkt sind.
Diese sind bspw. beschrieben in Bailey, J.E. & Ollis, D.F.
35 Biochemical Engineering Fundamentals, McGraw-Hill: New York
(1986).

Die Identität und Reinheit der isolierten Verbindungen kann durch
Standard-Techniken des Fachgebiets bestimmt werden. Diese umfas-
40 sen Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (HPLC), spektrosko-
pische Verfahren, Färbeverfahren, Dünnschichtchromatographie,
NIRS, Enzymtest oder mikrobiologische Tests. Diese Analyseverfah-
ren sind zusammengefaßt in: Patek et al. (1994) Appl. Environ.
Microbiol. 60: 133-140; Malakhova et al. (1996) Biotekhnologiya
45 11: 27-32; und Schmidt et al. (1998) Bioprocess Engineer. 19:
67-70. Ulmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry (1996) Bd.
A27, VCH: Weinheim, S. 89-90, S. 521-540, S. 540-547, S. 559-566,

43

575-581 und S. 581-587; Michal, G (1999) Biochemical Pathways: An Atlas of Biochemistry and Molecular Biology, John Wiley and Sons; Fallon, A. et al. (1987) Applications of HPLC in Biochemistry in: Laboratory Techniques in Biochemistry and Molecular Biology, Bd. 5 17.

Äquivalente

Der Fachmann erkennt oder kann - indem er lediglich Routineverfahren verwendet - viele Äquivalente der erfindungsgemäßen spezifischen Ausführungsformen feststellen. Diese Äquivalente sollen von den nachstehenden Patentansprüchen umfaßt sein.

Die Angaben in Tabelle 1 sind folgendermassen zu verstehen:

15

In Spalte 1 "DNA-ID" bezieht sich die jeweilige Zahl auf die SEQ ID NO des anhängenden Sequenzprotokolls. Eine "5" in der Spalte "DNA-ID" bedeutet demzufolge ein Verweis auf SEQ ID NO:5.

20 In Spalte 2 "AS-ID" bezieht sich die jeweilige Zahl auf die SEQ ID NO des anhängenden Sequenzprotokolls. Eine "6" in der Spalte "AS-ID" bedeutet demzufolge ein Verweis auf SEQ ID NO:6.

In Spalte 3 "Identifikation" wird eine eindeutige interne Bezeichnung für jede Sequenz aufgeführt.

In Spalte 4 "AS-POS" bezieht sich die jeweilige Zahl auf die Aminosäureposition der Polypeptidsequenz "AS-ID" in der gleichen Zeile. Eine "26" in der Spalte "AS-POS" bedeutet demzufolge die 30 Aminosäureposition 26 der entsprechend angegebenen Polypeptidsequenz. Die Zählung der Position beginnt N-Terminal bei +1.

In Spalte 5 "AS-Wildtyp" bezeichnet der jeweilige Buchstabe die Aminosäure - dargestellt im Ein-Buchstaben-Code- an der in 35 Spalte 4 angegebenen Position beim entsprechenden Wildtyp-Stamm.

In Spalte 6 "AS-Mutante" bezeichnet der jeweilige Buchstabe die Aminosäure - dargestellt im Ein-Buchstaben-Code- an der in Spalte 4 angegebenen Position beim entsprechenden Mutanten-Stamm.

40

In Spalte 7 "Funktion" wird die physiologische Funktion der entsprechenden Polypeptidsequenz aufgeführt.

45

Ein-Buchstaben-Code der proteinogenen Aminosäuren:

	A	Alanin
	C	Cystein
5	D	Aspartat
	E	Glutamat
	F	Phenylalanin
	G	Glycin
	H	His
10	I	Isoleucin
	K	Lysin
	L	Leucin
	M	Methionin
	N	Asparagin
15	P	Prolin
	Q	Glutamin
	R	Arginin
	S	Serin
	T	Threonin
20	V	Valin
	W	Tryptophan
	Y	Tyrosin

25

30

35

40

45

Tabelle 1
Gene die für Stressresistenz- und Toleranz-Proteine codieren

DNA AS ID:	AS Identifikation:	AS Pos:	AS Wildtyp	AS Mutante	Funktion:
1	2 RXA00165	130	V	I	MULTIDRUG RESISTANCE-LIKE ATP-BINDING PROTEIN MDL
3	4 RXA00404	410	G	E	MULTIDRUG RESISTANCE-LIKE ATP-BINDING PROTEIN MDL
5	6 RXA00453	188	R	H	CARBON STARVATION PROTEIN A
		243	A	T	TRANSPORTER
		246	G	D	TRANSPORTER
7	8 RXA00493	363	A	T	60 KD CHAPERONIN GROEL
9	10 RXA00803	264	P	S	METHYLENOMYCIN A RESISTANCE PROTEIN
11	12 RXA00829	408	L	F	DAUNORUBICIN RESISTANCE DNA-BINDING PROTEIN DRRC
13	14 RXA00886	75	G	D	CHAPERONE PROTEIN DNAJ
		242	G	D	CHAPERONE PROTEIN DNAJ
15	16 RXA01054	402	T	I	MERCURIC REDUCTASE (EC 1.16.1.1)
17	18 RXA01345	308	A	V	DNAK PROTEIN
19	20 RXA01559	400	T	A	PROTEIN TRANSLOCASE SUBUNIT SECD
21	22 RXA01578	130	R	C	MULTIDRUG RESISTANCE PROTEIN B
23	24 RXA01936	276	L	F	MACROLIDE-EFFLUX PROTEIN

25	26	RXA02119	209	G	E	TRANSPORTER
			241	G	D	TRANSPORTER
27	28	RXA02202	72	V	I	ARSENATE REDUCTASE
29	30	RXA02280	502	A	V	HEAT SHOCK PROTEIN HTPG
31	32	RXA02431	73	A	V	DNA POLYMERASE IV
33	34	RXA02541	114	G	E	CHAPERONE PROTEIN DNAJ
			308	A	V	CHAPERONE PROTEIN DNAJ
35	36	RXA02736	312	S	F	PUTATIVE OXPPCYCLE PROTEIN OPCA
37	38	RXA02984	306	V	I	QUINOLONE RESISTANCE NORA PROTEIN
39	40	RXA03359	107	V	I	Universal stress protein family
41	42	RXA03824	34	G	D	MULTIDRUG RESISTANCE PROTEIN B
43	44	RXA06014	24	A	T	Rhodanese-related sulfurtransferases
			36	E	K	Rhodanese-related sulfurtransferases
45	46	RXA07004	150	G	D	MULTIDRUG RESISTANCE PROTEIN B

Patentansprüche

1. Isoliertes Nukleinsäuremolekül codierend für ein Polypeptid
5 mit der jeweils in Tabelle1/Spalte2 in Bezug genommenen Aminosäuresequenz wobei das Nukleinsäuremolekül in der in Tabelle 1/Spalte 4 angegebenen Aminosäureposition eine andere proteinogene Aminosäure codiert als die jeweilige in Tabelle 1/Spalte 5 in der gleichen Zeile angegebene Aminosäure.
10
2. Isoliertes Nukleinsäuremolekül nach Anspruch 1, wobei das Nukleinsäuremolekül in der in Tabelle 1/Spalte 4 angegebenen Aminosäureposition die in Tabelle 1/Spalte 6 in der gleichen Zeile angegebene Aminosäure codiert.
15
3. Ein Vektor, der wenigstens eine Nukleinsäuresequenz nach Anspruch 1 enthält.
20
4. Eine Wirtszelle, die mit wenigstens einem Vektor nach Anspruch 3 transfiziert ist.
25
5. Eine Wirtszelle nach Anspruch 4, wobei die Expression des besagten Nukleinsäuremoleküls zur Modulation der Produktion einer Feinchemikalie aus besagter Zelle führt.
30
6. Verfahren zur Herstellung einer Feinchemikalie welches die Kultivierung einer Zelle beinhaltet, die mit wenigstens einen Vektor nach Anspruch3 transfiziert worden ist, so dass die Feinchemikalie produziert wird.
35
7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Feinchemikalie eine Aminosäure ist.
8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Aminosäure Lysin ist.

40

45

SEQUENCE LISTING

<110> BASF Aktiengesellschaft

<120> Gene die für Stressresistenz- und Toleranz-Proteine codieren

<130> O.Z. 0050/52971

<160> 48

<210> 1

<211> 1603

<212> DNA

<213> Corynebacterium glutamicum

<220>

<221> CDS

<222> (101)..(1573)

<223> RXA00165

<400> 1

tgagatacag tatctccttg tgcaacaaac gaaatccaca cctttagata ggtataaaaa 60

cctccccggg	cccggcgcg	gaccgtccaa	gatgccggcg	ttg	gat	gcc	aaa	tta	115
					Leu	Asp	Ala	Lys	Leu
					1			5	

ttg	act	ctc	aaa	gtg	gcg	ttg	tcg	cag	cgg	ccg	ttg	agc	ttt	gtg	gcg	163
Trp	Thr	Leu	Lys	Val	Ala	Leu	Ser	Gln	Arg	Pro	Trp	Ser	Phe	Val	Ala	
			10					15						20		

tct	gct	ggc	atg	gcg	gcg	tct	ttt	atc	tgc	aat	ggg	tta	acg	cct	gtg	211
Ser	Ala	Gly	Met	Ala	Ala	Ser	Phe	Ile	Cys	Asn	Gly	Leu	Thr	Pro	Val	
			25					30					35			

att	gtg	ggg	aag	gcg	gtg	gat	gag	gct	att	ggc	acg	agc	gat	ctg	cag	259
Ile	Val	Gly	Lys	Ala	Val	Asp	Glu	Ala	Ile	Gly	Thr	Ser	Asp	Leu	Gln	
			40				45					50				

cga	ttg	tgg	ttc	tgg	att	gcc	atg	ttg	gcg	gtt	ctt	ttc	tta	acg	gcg	307
Arg	Leu	Trp	Phe	Trp	Ile	Ala	Met	Leu	Ala	Val	Leu	Phe	Leu	Thr	Ala	
	55					60				65						

atg	acg	gtg	aac	tgg	att	gct	cgg	tac	atg	ttg	gtg	cgg	agc	cag	cag	355
Met	Thr	Val	Asn	Trp	Ile	Ala	Arg	Tyr	Met	Leu	Val	Arg	Ser	Gln	Gln	
	70				75					80				85		

ttg	gtc	agc	cat	gat	ttg	cgc	atg	ttg	gtg	act	gat	cgg	att	caa	gat	403
Leu	Val	Ser	His	Asp	Leu	Arg	Met	Leu	Val	Thr	Asp	Arg	Ile	Gln	Asp	
			90						95					100		

ccg	cgt	ggg	ttt	gct	gga	aaa	gag	cgc	act	gcg	ggg	gga	ttg	ttg	tcg	451
Pro	Arg	Gly	Phe	Ala	Gly	Lys	Glu	Arg	Thr	Ala	Gly	Gly	Leu	Leu	Ser	
			105				110						115			

att	gcg	tca	tcg	gat	acg	cag	cgg	gtg	ggc	gat	atc	gtc	atg	atg	acg	499
Ile	Ala	Ser	Ser	Asp	Thr	Gln	Arg	Val	Gly	Asp	Ile	Val	Met	Met	Thr	
		120				125						130				

gtg	ttc	ccg	gtg	gcg	gaa	ttg	gcg	tcg	att	att	tat	ggc	gcc	gtg	gtg	547
Val	Phe	Pro	Val	Ala	Glu	Leu	Ala	Ser	Ile	Ile	Tyr	Gly	Ala	Val	Val	
		135				140					145					

atg tac agc att aat ccg tgg ttg agt gtg gct gtg ctg att ggt gga	595
Met Tyr Ser Ile Asn Pro Trp Leu Ser Val Ala Val Leu Ile Gly Gly	
150 155 160 165	
ccg ctg ctg gtt gtg gtg gct att cag gtc tca aag ccg ttg cag aag	643
Pro Leu Leu Val Val Val Ala Ile Gln Val Ser Lys Pro Leu Gln Lys	
170 175 180	
cgt tcg ggt gct cgt cag cag gcg gtg gca cag gct gcg gct act gca	691
Arg Ser Gly Ala Arg Gln Gln Ala Val Ala Gln Ala Ala Thr Ala	
185 190 195	
act gat gtg gtg cag ggc ttg aga att ttg aag ggt ttg ggc gcg att	739
Thr Asp Val Val Gln Gly Leu Arg Ile Leu Lys Gly Leu Gly Ala Ile	
200 205 210	
gtc acg gtg cgc cgt cgg tac gag gcg att tct ggt gag gct tat cgg	787
Val Thr Val Arg Arg Arg Tyr Glu Ala Ile Ser Gly Glu Ala Tyr Arg	
215 220 225	
aag acg gtt cat gcg gat gct gcg gaa gct cgc ttg aat ggt gtc acc	835
Lys Thr Val His Ala Asp Ala Ala Glu Ala Arg Leu Asn Gly Val Thr	
230 235 240 245	
gat gcg gcg ggc gcc atc ttt gtg tcc gcg ttg ggt att gga gca gga	883
Asp Ala Ala Gly Ala Ile Phe Val Ser Ala Leu Gly Ile Gly Ala Gly	
250 255 260	
ttt ttg gcg ctg caa ggt cag atg agt att ggt gat ttg atc acg gtt	931
Phe Leu Ala Leu Gln Gly Gln Met Ser Ile Gly Asp Leu Ile Thr Val	
265 270 275	
gtg gga ctc aca cag ttt ttg atc atg ccg atg acc atg ctt ggt cga	979
Val Gly Leu Thr Gln Phe Leu Ile Met Pro Met Thr Met Leu Gly Arg	
280 285 290	
aat gtg gca tcg cgc tgg gca tcg gcg gag gcg tcg gca aag cgt att	1027
Asn Val Ala Ser Arg Trp Ala Ser Ala Glu Ala Ser Ala Lys Arg Ile	
295 300 305	
agg gga gtg ctc ggt gct gat ttt gag aga gtg tct gcg cat gat gcg	1075
Arg Gly Val Leu Gly Ala Asp Phe Glu Arg Val Ser Ala His Asp Ala	
310 315 320 325	
gac aag gct gag gag att atc caa caa ctt gcc aaa ggt ttg acg gtt	1123
Asp Lys Ala Glu Glu Ile Ile Gln Gln Leu Ala Lys Gly Leu Thr Val	
330 335 340	
att cga ggc act gat gag cag ctc gtt gag gta tta gag cag ttg cca	1171
Ile Arg Gly Thr Asp Glu Gln Leu Val Glu Val Leu Glu Gln Leu Pro	
345 350 355	
cgt act cgg gtg att gtg gct cct cat gcg gcg gat ctt ttt gat caa	1219
Arg Thr Arg Val Ile Val Ala Pro His Ala Ala Asp Leu Phe Asp Gln	
360 365 370	
agt gtc agg gac aat gtg cat ccc gtg gca gag gtc gcg gag aaa gcc	1267
Ser Val Arg Asp Asn Val His Pro Val Ala Glu Val Ala Glu Lys Ala	
375 380 385	
att gaa gtt gcc tcc tgt gac gat att cca ggt ggt agt tcc aag att	1315
Ile Glu Val Ala Ser Cys Asp Asp Ile Pro Gly Gly Ser Ser Lys Ile	
390 395 400 405	

gtg ggc gag ggt gga cgg ttg ctc tcg ggt ggt cag cgt cag cgc gtt 1363
 Val Gly Glu Gly Gly Arg Leu Leu Ser Gly Gly Gln Arg Gln Arg Val
 410 415 420

gca ctg gct cgg gcg att gct ttt gat cca gag gtg ttg gtg ctt caa 1411
 Ala Leu Ala Arg Ala Ile Ala Phe Asp Pro Glu Val Leu Val Leu Gln
 425 430 435

gat ccc aca acg gca gtg gat tct gtg acg gag caa aac att gct cag 1459
 Asp Pro Thr Thr Ala Val Asp Ser Val Thr Glu Gln Asn Ile Ala Gln
 440 445 450

caa gtg gca gca cac cgt gca gga aaa gtg acc att gtg ttt agt gag 1507
 Gln Val Ala Ala His Arg Ala Gly Lys Val Thr Ile Val Phe Ser Glu
 455 460 465

gca ccc gcg tgg agt gcg gtg gct gat caa cac gtt gag gca gct gct 1555
 Ala Pro Ala Trp Ser Ala Val Ala Asp Gln His Val Glu Ala Ala Ala
 470 475 480 485

ttg cgg gag gtt atg aaa tgagtgggga gacgtcgaaa agcatgcgct 1603
 Leu Arg Glu Val Met Lys
 490

<210> 2

<211> 491

<212> PRT

<213> Corynebacterium glutamicum

<400> 2

Leu Asp Ala Lys Leu Trp Thr Leu Lys Val Ala Leu Ser Gln Arg Pro
 1 5 10 15

Trp Ser Phe Val Ala Ser Ala Gly Met Ala Ala Ser Phe Ile Cys Asn
 20 25 30

Gly Leu Thr Pro Val Ile Val Gly Lys Ala Val Asp Glu Ala Ile Gly
 35 40 45

Thr Ser Asp Leu Gln Arg Leu Trp Phe Trp Ile Ala Met Leu Ala Val
 50 55 60

Leu Phe Leu Thr Ala Met Thr Val Asn Trp Ile Ala Arg Tyr Met Leu
 65 70 75 80

Val Arg Ser Gln Gln Leu Val Ser His Asp Leu Arg Met Leu Val Thr
 85 90 95

Asp Arg Ile Gln Asp Pro Arg Gly Phe Ala Gly Lys Glu Arg Thr Ala
 100 105 110

Gly Gly Leu Leu Ser Ile Ala Ser Ser Asp Thr Gln Arg Val Gly Asp
 115 120 125

Ile Val Met Met Thr Val Phe Pro Val Ala Glu Leu Ala Ser Ile Ile
 130 135 140

Tyr Gly Ala Val Val Met Tyr Ser Ile Asn Pro Trp Leu Ser Val Ala
 145 150 155 160

Val Leu Ile Gly Gly Pro Leu Leu Val Val Val Ala Ile Gln Val Ser

165					170					175								
Lys	Pro	Leu	Gln	180	Lys	Arg	Ser	Gly	185	Ala	Arg	Gln	Gln	190	Ala	Val	Ala	Gln
Ala	Ala	Ala	Thr	195	Ala	Thr	Asp	Val	200	Val	Gln	Gly	Leu	205	Arg	Ile	Leu	Lys
Gly	Leu	Gly	Ala	210	Ile	Val	Thr	Val	215	Arg	Arg	Arg	Tyr	220	Glu	Ala	Ile	Ser
Gly	Glu	Ala	Tyr	225	Arg	Lys	Thr	Val	230	His	Ala	Asp	Ala	235	Ala	Glu	Ala	Arg
Leu	Asn	Gly	Val	245	Thr	Asp	Ala	Ala	250	Gly	Ala	Ile	Phe	255	Val	Ser	Ala	Leu
Gly	Ile	Gly	Ala	260	Gly	Phe	Leu	Ala	265	Leu	Gln	Gly	Gln	270	Met	Ser	Ile	Gly
Asp	Leu	Ile	Thr	275	Val	Val	Gly	Leu	280	Thr	Gln	Phe	Leu	285	Ile	Met	Pro	Met
Thr	Met	Leu	Gly	290	Arg	Asn	Val	Ala	295	Ser	Arg	Trp	Ala	300	Ser	Ala	Glu	Ala
Ser	Ala	Lys	Arg	305	Ile	Arg	Gly	Val	310	Leu	Gly	Ala	Asp	315	Phe	Glu	Arg	Val
Ser	Ala	His	Asp	325	Ala	Asp	Lys	Ala	330	Glu	Glu	Ile	Ile	335	Gln	Gln	Leu	Ala
Lys	Gly	Leu	Thr	340	Val	Ile	Arg	Gly	345	Thr	Asp	Glu	Gln	350	Leu	Val	Glu	Val
Leu	Glu	Gln	Leu	355	Pro	Arg	Thr	Arg	360	Val	Ile	Val	Ala	365	Pro	His	Ala	Ala
Asp	Leu	Phe	Asp	370	Gln	Ser	Val	Arg	375	Asp	Asn	Val	His	380	Pro	Val	Ala	Glu
Val	Ala	Glu	Lys	385	Ala	Ile	Glu	Val	390	Ala	Ser	Cys	Asp	395	Asp	Ile	Pro	Gly
Gly	Ser	Ser	Lys	405	Ile	Val	Gly	Glu	410	Gly	Arg	Leu	Leu	415	Ser	Gly	Gly	
Gln	Arg	Gln	Arg	420	Val	Ala	Leu	Ala	425	Arg	Ala	Ile	Ala	430	Phe	Asp	Pro	Glu
Val	Leu	Val	Leu	435	Gln	Asp	Pro	Thr	440	Thr	Ala	Val	Asp	445	Ser	Val	Thr	Glu
Gln	Asn	Ile	Ala	450	Gln	Gln	Val	Ala	455	Ala	His	Arg	Ala	460	Gly	Lys	Val	Thr
Ile	Val	Phe	Ser	465	Glu	Ala	Pro	Ala	470	Trp	Ser	Ala	Val	475	Ala	Asp	Gln	His
Val	Glu	Ala	Ala	485	Ala	Leu	Arg	Glu	490	Val	Met	Lys						

<210> 3

<211> 2446
 <212> DNA
 <213> Corynebacterium glutamicum

<220>
 <221> CDS
 <222> (101)..(2416)
 <223> RXA00404

<400> 3
 aagatccgat catcggcata cagaaacacc catctggccg aacttttcctt tttctgcatg 60
 catttctgca cacagtttct gcccgctgtt tctacgcata gtg gct ttg aaa cga 115
 Val Ala Leu Lys Arg
 1 5
 ccc gaa gag aaa aca gta aag atc gtg acc ata aaa cag act gac aac 163
 Pro Glu Glu Lys Thr Val Lys Ile Val Thr Ile Lys Gln Thr Asp Asn
 10 15 20
 atc aat gac gat gat ttg gtg tac agc aac gct act gac ctt cca gta 211
 Ile Asn Asp Asp Asp Leu Val Tyr Ser Asn Ala Thr Asp Leu Pro Val
 25 30 35
 ggc gtg aag aag tcc cct aaa atg tca ccg acc gcc cgc gtt ggt ctc 259
 Gly Val Lys Lys Ser Pro Lys Met Ser Pro Thr Ala Arg Val Gly Leu
 40 45 50
 ctt gtc ttt ggg gtt atc gcg gcg gtg ggt tgg gga gca atc gct ttc 307
 Leu Val Phe Gly Val Ile Ala Ala Val Gly Trp Gly Ala Ile Ala Phe
 55 60 65
 tcc cgt ggc gaa aca atc aac tct gtg tgg ctg gtt ttg gcg gca gtt 355
 Ser Arg Gly Glu Thr Ile Asn Ser Val Trp Leu Val Leu Ala Ala Val
 70 75 80 85
 ggt tcc tat atc att gcg ttt tct ttc tat gcc cga ctg att gaa tac 403
 Gly Ser Tyr Ile Ile Ala Phe Ser Phe Tyr Ala Arg Leu Ile Glu Tyr
 90 95 100
 aaa gtt gtt aag ccg aaa gat cag cga gca acc ccg gcg gaa tac gtt 451
 Lys Val Val Lys Pro Lys Asp Gln Arg Ala Thr Pro Ala Glu Tyr Val
 105 110 115
 aat gac ggc aag gac tat gtc cca acg gat cgt cgt gtg ctt ttt ggc 499
 Asn Asp Gly Lys Asp Tyr Val Pro Thr Asp Arg Arg Val Leu Phe Gly
 120 125 130
 cac cac ttt gca gct att gca ggt gcc ggt cca ttg gtt gga cct gtc 547
 His His Phe Ala Ala Ile Ala Gly Ala Gly Pro Leu Val Gly Pro Val
 135 140 145
 atg gcc gcg cag atg ggc tac ctg cca ggc acc ttg tgg att atc ctc 595
 Met Ala Ala Gln Met Gly Tyr Leu Pro Gly Thr Leu Trp Ile Ile Leu
 150 155 160 165
 ggt gtg att ttc gcc ggt gca gtg cag gac tac cta gtg ctg tgg gtg 643
 Gly Val Ile Phe Ala Gly Ala Val Gln Asp Tyr Leu Val Leu Trp Val
 170 175 180
 tct act cgt agg cgt gga cgc tca ctt ggc cag atg gtt cgt gat gaa 691
 Ser Thr Arg Arg Arg Gly Arg Ser Leu Gly Gln Met Val Arg Asp Glu
 185 190 195

atg ggc acg gtc ggt gga gct gcc ggt atc ttg gcg acc atc tcc atc	739
Met Gly Thr Val Gly Gly Ala Ala Gly Ile Leu Ala Thr Ile Ser Ile	
200 205 210	
atg atc atc att atc gcg gtg ctc gca ttg atc gtg gtt aat gca ctg	787
Met Ile Ile Ile Ile Ala Val Leu Ala Leu Ile Val Val Asn Ala Leu	
215 220 225	
gct gat tca cca tgg ggc gtt ttc tcc atc acc atg acc atc cca att	835
Ala Asp Ser Pro Trp Gly Val Phe Ser Ile Thr Met Thr Ile Pro Ile	
230 235 240 245	
gca ctg ttc atg ggt gtg tac ttg cgt tac ctg cgc cca ggt cgt gtt	883
Ala Leu Phe Met Gly Val Tyr Leu Arg Tyr Leu Arg Pro Gly Arg Val	
250 255 260	
act gaa gtg tcc atc atc ggt gtg gca ctg ctc ctg ctg gct atc gtt	931
Thr Glu Val Ser Ile Ile Gly Val Ala Leu Leu Leu Ala Ile Val	
265 270 275	
gct ggt ggt tgg gtt gca gac acc tca tgg ggc gtg gaa tgg ttc acc	979
Ala Gly Gly Trp Val Ala Asp Thr Ser Trp Gly Val Glu Trp Phe Thr	
280 285 290	
tgg tct aag acc act ttg gcg ttg gcc ttg atc ggt tac gga atc atg	1027
Trp Ser Lys Thr Thr Leu Ala Leu Ala Leu Ile Gly Tyr Gly Ile Met	
295 300 305	
gct gcg att ttg ccg gtg tgg ctg ctg ctt gca ccg cgc gat tac ctg	1075
Ala Ala Ile Leu Pro Val Trp Leu Leu Leu Ala Pro Arg Asp Tyr Leu	
310 315 320 325	
tct acc ttt atg aag atc ggc gtc atc ggt ctg ttg gca gtg ggt att	1123
Ser Thr Phe Met Lys Ile Gly Val Ile Gly Leu Leu Ala Val Gly Ile	
330 335 340	
ttg ttc gca cgt cct gag gtg cag atg cct tcc gtg acc tcc ttc gca	1171
Leu Phe Ala Arg Pro Glu Val Gln Met Pro Ser Val Thr Ser Phe Ala	
345 350 355	
ctt gag ggc aac ggt ccg gtg ttc tct gga agt ctg ttc cca ttc ctg	1219
Leu Glu Gly Asn Gly Pro Val Phe Ser Gly Ser Leu Phe Pro Phe Leu	
360 365 370	
ttc atc acg att gcc tgt ggt gca ctg tct ggt ttc cac gca ctg att	1267
Phe Ile Thr Ile Ala Cys Gly Ala Leu Ser Gly Phe His Ala Leu Ile	
375 380 385	
tct tca gga acc aca cca aag ctt gtg gag aag gaa tcc cag atg cgc	1315
Ser Ser Gly Thr Thr Pro Lys Leu Val Glu Lys Glu Ser Gln Met Arg	
390 395 400 405	
atg ctc ggc tac ggc ggc atg ttg atg gaa tct ttc gtg gcg atg atg	1363
Met Leu Gly Tyr Gly Gly Met Leu Met Glu Ser Phe Val Ala Met Met	
410 415 420	
gca ctg atc acc gct gtt att ctg gat cgt cac ctg tac ttc tcc atg	1411
Ala Leu Ile Thr Ala Val Ile Leu Asp Arg His Leu Tyr Phe Ser Met	
425 430 435	
aac gct ccg ctg gca ctg act ggt gga gat cca gca acc gca gct gag	1459
Asn Ala Pro Leu Ala Leu Thr Gly Gly Asp Pro Ala Thr Ala Ala Glu	
440 445 450	

tgg gtt aac tcc att ggg ctg aca ggt gcg gat atc acc ccg gaa cag	1507
Trp Val Asn Ser Ile Gly Leu Thr Gly Ala Asp Ile Thr Pro Glu Gln	
455 460 465	
ctg tcg gaa gct gct gaa agt gtc gga gaa tcc act gtt att tcc cgt	1555
Leu Ser Glu Ala Ala Glu Ser Val Gly Glu Ser Thr Val Ile Ser Arg	
470 475 480 485	
acc ggt ggc gca cca acc ttg gcg ttc ggt atg tct gaa atc ctc tcc	1603
Thr Gly Gly Ala Pro Thr Leu Ala Phe Gly Met Ser Glu Ile Leu Ser	
490 495 500	
gga ttc atc ggc ggc gct gga atg aag gcg ttc tgg tac cac ttc gcc	1651
Gly Phe Ile Gly Gly Ala Gly Met Lys Ala Phe Trp Tyr His Phe Ala	
505 510 515	
atc atg ttt gag gct ctg ttc atc ctc act act gtg gat gca ggt act	1699
Ile Met Phe Glu Ala Leu Phe Ile Leu Thr Thr Val Asp Ala Gly Thr	
520 525 530	
cgt gtg gct cgc ttt atg atg acc gat acc ttg ggc aat gtt cca ggt	1747
Arg Val Ala Arg Phe Met Met Thr Asp Thr Leu Gly Asn Val Pro Gly	
535 540 545	
ctg cgc cgt ttc aag gat cct tca tgg act gtc ggt aac tgg att tct	1795
Leu Arg Arg Phe Lys Asp Pro Ser Trp Thr Val Gly Asn Trp Ile Ser	
550 555 560 565	
acc gtg ttt gtg tgt gct cta tgg ggt gct att ttg ctc atg ggt gtt	1843
Thr Val Phe Val Cys Ala Leu Trp Gly Ala Ile Leu Leu Met Gly Val	
570 575 580	
acc gat cca ctg ggc ggc atc aac gtg ctt ttc cca cta ttc ggt atc	1891
Thr Asp Pro Leu Gly Gly Ile Asn Val Leu Phe Pro Leu Phe Gly Ile	
585 590 595	
gct aac cag ctg ctc gcc gct att gca ctt gct ctc gtg ctg gtt gtt	1939
Ala Asn Gln Leu Leu Ala Ala Ile Ala Leu Ala Leu Val Leu Val Val	
600 605 610	
gtg gtg aag aag ggc ctg tac aag tgg gcg tgg att cca gct gtt cct	1987
Val Val Lys Lys Gly Leu Tyr Lys Trp Ala Trp Ile Pro Ala Val Pro	
615 620 625	
ttg gca tgg gat ctc att gtc acg atg act gcg tca tgg cag aag att	2035
Leu Ala Trp Asp Leu Ile Val Thr Met Thr Ala Ser Trp Gln Lys Ile	
630 635 640 645	
ttc cac tct gat ccg gct att ggc tac tgg gct cag aac gcg aac ttc	2083
Phe His Ser Asp Pro Ala Ile Gly Tyr Trp Ala Gln Asn Ala Asn Phe	
650 655 660	
cgc gat gca aag tct caa ggc ctt acc gaa ttt ggt gcc gct aaa tct	2131
Arg Asp Ala Lys Ser Gln Gly Leu Thr Glu Phe Gly Ala Ala Lys Ser	
665 670 675	
cct gag gca atc gat gcg gtt atc cga aac acc atg att cag ggc atc	2179
Pro Glu Ala Ile Asp Ala Val Ile Arg Asn Thr Met Ile Gln Gly Ile	
680 685 690	
ttg tcc atc ctg ttc gcg gtg ctc gtc ctc gtt gtt gtc ggc gca gcc	2227
Leu Ser Ile Leu Phe Ala Val Leu Val Leu Val Val Val Gly Ala Ala	
695 700 705	

```

att gcg gtg tgc atc aag tcc atc agg gct cgt gca gcc gga aca cct 2275
Ile Ala Val Cys Ile Lys Ser Ile Arg Ala Arg Ala Ala Gly Thr Pro
710                      715                      720                      725

ttg gag acc act gaa gag cct gat act gaa tct gag ttc ttc gcc cca 2323
Leu Glu Thr Thr Glu Glu Pro Asp Thr Glu Ser Glu Phe Phe Ala Pro
                      730                      735                      740

act gga ttc ctt gca tct tcc agg gat aag gaa gtc cag gcc atg tgg 2371
Thr Gly Phe Leu Ala Ser Ser Arg Asp Lys Glu Val Gln Ala Met Trp
                      745                      750                      755

gac gag cgc tac cca ggc ggt gcg ccc gtg tct tct gga ggg cac 2416
Asp Glu Arg Tyr Pro Gly Gly Ala Pro Val Ser Ser Gly Gly His
                      760                      765                      770

taaaacatga tggctcttac tcatgcactg 2446

```

<210> 4
 <211> 772
 <212> PRT
 <213> *Corynebacterium glutamicum*

```

<400> 4
Val Ala Leu Lys Arg Pro Glu Glu Lys Thr Val Lys Ile Val Thr Ile
 1                      5                      10                      15

Lys Gln Thr Asp Asn Ile Asn Asp Asp Asp Leu Val Tyr Ser Asn Ala
                20                      25                      30

Thr Asp Leu Pro Val Gly Val Lys Lys Ser Pro Lys Met Ser Pro Thr
                35                      40                      45

Ala Arg Val Gly Leu Leu Val Phe Gly Val Ile Ala Ala Val Gly Trp
 50                      55                      60

Gly Ala Ile Ala Phe Ser Arg Gly Glu Thr Ile Asn Ser Val Trp Leu
 65                      70                      75                      80

Val Leu Ala Ala Val Gly Ser Tyr Ile Ile Ala Phe Ser Phe Tyr Ala
                85                      90                      95

Arg Leu Ile Glu Tyr Lys Val Val Lys Pro Lys Asp Gln Arg Ala Thr
 100                      105                      110

Pro Ala Glu Tyr Val Asn Asp Gly Lys Asp Tyr Val Pro Thr Asp Arg
 115                      120                      125

Arg Val Leu Phe Gly His His Phe Ala Ala Ile Ala Gly Ala Gly Pro
 130                      135                      140

Leu Val Gly Pro Val Met Ala Ala Gln Met Gly Tyr Leu Pro Gly Thr
 145                      150                      155                      160

Leu Trp Ile Ile Leu Gly Val Ile Phe Ala Gly Ala Val Gln Asp Tyr
 165                      170                      175

Leu Val Leu Trp Val Ser Thr Arg Arg Arg Gly Arg Ser Leu Gly Gln
 180                      185                      190

Met Val Arg Asp Glu Met Gly Thr Val Gly Gly Ala Ala Gly Ile Leu
 195                      200                      205

```

Ala Thr Ile Ser Ile Met Ile Ile Ile Ile Ala Val Leu Ala Leu Ile
 210 215 220
 Val Val Asn Ala Leu Ala Asp Ser Pro Trp Gly Val Phe Ser Ile Thr
 225 230 235 240
 Met Thr Ile Pro Ile Ala Leu Phe Met Gly Val Tyr Leu Arg Tyr Leu
 245 250 255
 Arg Pro Gly Arg Val Thr Glu Val Ser Ile Ile Gly Val Ala Leu Leu
 260 265 270
 Leu Leu Ala Ile Val Ala Gly Gly Trp Val Ala Asp Thr Ser Trp Gly
 275 280 285
 Val Glu Trp Phe Thr Trp Ser Lys Thr Thr Leu Ala Leu Ala Leu Ile
 290 295 300
 Gly Tyr Gly Ile Met Ala Ala Ile Leu Pro Val Trp Leu Leu Leu Ala
 305 310 315 320
 Pro Arg Asp Tyr Leu Ser Thr Phe Met Lys Ile Gly Val Ile Gly Leu
 325 330 335
 Leu Ala Val Gly Ile Leu Phe Ala Arg Pro Glu Val Gln Met Pro Ser
 340 345 350
 Val Thr Ser Phe Ala Leu Glu Gly Asn Gly Pro Val Phe Ser Gly Ser
 355 360 365
 Leu Phe Pro Phe Leu Phe Ile Thr Ile Ala Cys Gly Ala Leu Ser Gly
 370 375 380
 Phe His Ala Leu Ile Ser Ser Gly Thr Thr Pro Lys Leu Val Glu Lys
 385 390 395 400
 Glu Ser Gln Met Arg Met Leu Gly Tyr Gly Gly Met Leu Met Glu Ser
 405 410 415
 Phe Val Ala Met Met Ala Leu Ile Thr Ala Val Ile Leu Asp Arg His
 420 425 430
 Leu Tyr Phe Ser Met Asn Ala Pro Leu Ala Leu Thr Gly Gly Asp Pro
 435 440 445
 Ala Thr Ala Ala Glu Trp Val Asn Ser Ile Gly Leu Thr Gly Ala Asp
 450 455 460
 Ile Thr Pro Glu Gln Leu Ser Glu Ala Ala Glu Ser Val Gly Glu Ser
 465 470 475 480
 Thr Val Ile Ser Arg Thr Gly Gly Ala Pro Thr Leu Ala Phe Gly Met
 485 490 495
 Ser Glu Ile Leu Ser Gly Phe Ile Gly Gly Ala Gly Met Lys Ala Phe
 500 505 510
 Trp Tyr His Phe Ala Ile Met Phe Glu Ala Leu Phe Ile Leu Thr Thr
 515 520 525
 Val Asp Ala Gly Thr Arg Val Ala Arg Phe Met Met Thr Asp Thr Leu
 530 535 540
 Gly Asn Val Pro Gly Leu Arg Arg Phe Lys Asp Pro Ser Trp Thr Val

```

<400> 5
aagaagcgtc ggatctagga gattttctcg gattcacagc taccgcaggt aagtttagtgg 60
ggcgtgaaaa aatagctcat ttaagaggag aagcaacccc gtg gcg aaa ttg cta 115
                                         Val Ala Lys Leu Leu
                                         1                               5
ttc agg ttg ggg cga tgg tcc tat aat cgc aag tgg att gtg att tcg 163
Phe Arg Leu Gly Arg Trp Ser Tyr Asn Arg Lys Trp Ile Val Ile Ser

```

				10				15				20				
gca	tgg	cta	ctt	att	ttg	gcc	att	gtt	ggg	ggg	ctg	gcc	ctg	acg	atg	211
Ala	Trp	Leu	Leu	Ile	Leu	Ala	Ile	Val	Gly	Gly	Leu	Ala	Leu	Thr	Met	
25				30				35								
cag	aag	ggg	ttc	agt	aac	tct	ttc	act	att	gaa	gac	acc	cct	tcg	att	259
Gln	Lys	Gly	Phe	Ser	Asn	Ser	Phe	Thr	Ile	Glu	Asp	Thr	Pro	Ser	Ile	
40				45				50								
gat	gcc	act	gtt	tct	ctg	gtt	gaa	aat	ttc	cct	gat	cag	acg	aac	ccg	307
Asp	Ala	Thr	Val	Ser	Leu	Val	Glu	Asn	Phe	Pro	Asp	Gln	Thr	Asn	Pro	
55				60				65								
gtg	acg	gcc	gcc	gga	gtt	aac	gtg	gtt	ttc	caa	tcc	ccg	gaa	gga	acc	355
Val	Thr	Ala	Ala	Gly	Val	Asn	Val	Val	Phe	Gln	Ser	Pro	Glu	Gly	Thr	
70				75				80				85				
acg	ctt	gat	gat	cct	cag	atg	atg	act	gcg	atg	gat	gca	gtc	gtt	gat	403
Thr	Leu	Asp	Asp	Pro	Gln	Met	Met	Thr	Ala	Met	Asp	Ala	Val	Val	Asp	
90				95				100								
tac	att	gag	gac	aat	ttg	cct	gat	ttt	ggg	ggg	gga	gag	cgc	ttc	ggc	451
Tyr	Ile	Glu	Asp	Asn	Leu	Pro	Asp	Phe	Gly	Gly	Gly	Glu	Arg	Phe	Gly	
105				110				115								
aat	cct	gtt	gag	gtg	tct	cct	gcg	ttg	gaa	gag	atg	gtc	atc	gag	cag	499
Asn	Pro	Val	Glu	Val	Ser	Pro	Ala	Leu	Glu	Glu	Met	Val	Ile	Glu	Gln	
120				125				130								
atg	acc	agc	atg	ggg	ctt	cct	gag	gaa	acc	gct	gca	aag	gat	gct	gcc	547
Met	Thr	Ser	Met	Gly	Leu	Pro	Glu	Glu	Thr	Ala	Ala	Lys	Asp	Ala	Ala	
135				140				145								
aat	ctg	gcg	gtg	ttg	agc	gaa	gac	aaa	acc	att	ggc	tac	acc	tct	ttc	595
Asn	Leu	Ala	Val	Leu	Ser	Glu	Asp	Lys	Thr	Ile	Gly	Tyr	Thr	Ser	Phe	
150				155				160				165				
aac	att	gat	gtt	gag	gcc	gca	gaa	tat	gtg	gag	caa	aaa	cac	cgc	gat	643
Asn	Ile	Asp	Val	Glu	Ala	Ala	Glu	Tyr	Val	Glu	Gln	Lys	His	Arg	Asp	
170				175				180								
gtg	atc	aac	gaa	gcg	atg	caa	atc	ggg	gaa	gat	tta	ggg	gtc	cgg	gtg	691
Val	Ile	Asn	Glu	Ala	Met	Gln	Ile	Gly	Glu	Asp	Leu	Gly	Val	Arg	Val	
185				190				195								
gaa	gcc	ggg	gga	cct	gct	ttc	ggg	gat	cca	att	cag	att	gaa	acc	acc	739
Glu	Ala	Gly	Gly	Pro	Ala	Phe	Gly	Asp	Pro	Ile	Gln	Ile	Glu	Thr	Thr	
200				205				210								
agt	gag	atc	atc	ggg	att	ggc	atc	gcg	ttc	atc	gtg	ttg	att	ttc	acc	787
Ser	Glu	Ile	Ile	Gly	Ile	Gly	Ile	Ala	Phe	Ile	Val	Leu	Ile	Phe	Thr	
215				220				225								
ttt	ggg	tct	ttg	att	gct	gca	ggc	ttg	cct	ttg	att	acc	gcg	gtg	atc	835
Phe	Gly	Ser	Leu	Ile	Ala	Ala	Gly	Leu	Pro	Leu	Ile	Thr	Ala	Val	Ile	
230																

Asp	Leu	Asn	Asn	Val	Thr	Pro	Val	Leu	Ala	Val	Met	Ile	Gly	Leu	Ala		
			265					270					275				
gtg	ggc	att	gac	tac	gcg	ctg	ttt	att	ttg	tct	agg	tac	cgt	gcg	gag	979	
Val	Gly	Ile	Asp	Tyr	Ala	Leu	Phe	Ile	Leu	Ser	Arg	Tyr	Arg	Ala	Glu		
		280					285					290					
tat	aag	cgc	atg	cca	cgt	gcc	gat	gct	gcc	gga	atg	gcg	gtg	ggc	aca	1027	
Tyr	Lys	Arg	Met	Pro	Arg	Ala	Asp	Ala	Ala	Gly	Met	Ala	Val	Gly	Thr		
	295					300					305						
gct	ggt	agt	gcg	gtg	gtg	ttt	gct	ggc	gcg	acg	gtg	att	atc	gcg	ctg	1075	
Ala	Gly	Ser	Ala	Val	Val	Phe	Ala	Gly	Ala	Thr	Val	Ile	Ile	Ala	Leu		
310					315					320					325		
gta	gcc	ctc	atc	att	gcg	gat	atc	gga	ttc	ctc	acg	gcc	atg	ggt	att	1123	
Val	Ala	Leu	Ile	Ile	Ala	Asp	Ile	Gly	Phe	Leu	Thr	Ala	Met	Gly	Ile		
				330					335					340			
tct	gcg	gcg	ttt	acg	gtg	ttc	gtg	gct	gtg	ctc	att	gcg	ttg	acg	ttt	1171	
Ser	Ala	Ala	Phe	Thr	Val	Phe	Val	Ala	Val	Leu	Ile	Ala	Leu	Thr	Phe		
			345					350					355				
atc	ccg	gcg	ctg	ttg	ggt	gtg	ttt	ggt	ggt	cat	gcg	ttc	aag	ggc	aag	1219	
Ile	Pro	Ala	Leu	Leu	Gly	Val	Phe	Gly	Gly	His	Ala	Phe	Lys	Gly	Lys		
		360				365						370					
atc	cct	gga	att	ggt	gga	aac	cca	acg	cca	aag	cag	acg	tgg	gag	caa	1267	
Ile	Pro	Gly	Ile	Gly	Gly	Asn	Pro	Thr	Pro	Lys	Gln	Thr	Trp	Glu	Gln		
	375					380					385						
gcg	ctt	aat	cgt	cgt	tcc	aag	ggt	cgc	tca	tgg	gtc	aag	ctt	gta	cag	1315	
Ala	Leu	Asn	Arg	Arg	Ser	Lys	Gly	Arg	Ser	Trp	Val	Lys	Leu	Val	Gln		
390					395					400					405		
aaa	gca	ccg	ggt	ctt	gtg	gtg	gca	gtg	gtg	gtc	ttg	ggt	ctt	ggt	gcc	1363	
Lys	Ala	Pro	Gly	Leu	Val	Val	Ala	Val	Val	Val	Leu	Gly	Leu	Gly	Ala		
			410					415						420			
ttg	acc	att	cct	gca	atg	aac	ctg	cag	ttg	tca	ctg	cct	tct	gac	tcc	1411	
Leu	Thr	Ile	Pro	Ala	Met	Asn	Leu	Gln	Leu	Ser	Leu	Pro	Ser	Asp	Ser		
			425					430					435				
acc	tcc	aat	att	gat	acc	act	cag	cgt	cag	tcc	gct	gat	ttg	atg	gca	1459	
Thr	Ser	Asn	Ile	Asp	Thr	Thr	Gln	Arg	Gln	Ser	Ala	Asp	Leu	Met	Ala		
		440					445					450					
gag	ggc	ttt	ggc	gcg	ggc	gtt	aat	gcg	ccg	ttc	ttg	gtc	atc	gtc	gat	1507	
Glu	Gly	Phe	Gly	Ala	Gly	Val	Asn	Ala	Pro	Phe	Leu	Val	Ile	Val	Asp		
	455					460					465						
acg	cat	gag	gtc	aat	gct	gat	tcc	acc	gca	ttg	cag	cca	ctg	att	gag	1555	
Thr	His	Glu	Val	Asn	Ala	Asp	Ser	Thr	Ala	Leu	Gln	Pro	Leu	Ile	Glu		
470					475					480					485		
gca	cag	gag	cct	gaa	gag	ggc	gag	ttc	gat	cgg	gag	cag	gcg	gct	cgt	1603	
Ala	Gln	Glu	Pro	Glu	Glu	Gly	Glu	Phe	Asp	Arg	Glu	Gln	Ala	Ala	Arg		
			490					495						500			
ttt	gct	acc	tat	atg	tat	gtc	acc	cag	acc	tac	aat	tcc	aac	atc	gat	1651	
Phe	Ala	Thr	Tyr	Met	Tyr	Val	Thr	Gln	Thr	Tyr	Asn	Ser	Asn	Ile	Asp		
			505					510					515				
gtg	aag	aat	gcg	cag	atc	atc	agc	gtc	aat	gat	gat	ttc	act	gcg	gcg	1699	

Val	Lys	Asn	Ala	Gln	Ile	Ile	Ser	Val	Asn	Asp	Asp	Phe	Thr	Ala	Ala		
		520					525					530					
cag	att	ctc	gtg	act	cca	tac	acc	gga	cct	gcg	gat	aaa	gag	acc	cct	1747	
Gln	Ile	Leu	Val	Thr	Pro	Tyr	Thr	Gly	Pro	Ala	Asp	Lys	Glu	Thr	Pro		
		535				540				545							
gag	ttg	atg	cac	gtg	ctg	cgt	gcg	cag	gaa	gct	cag	att	gag	gat	gtt	1795	
Glu	Leu	Met	His	Val	Leu	Arg	Ala	Gln	Glu	Ala	Gln	Ile	Glu	Asp	Val		
		550			555				560						565		
acg	gga	act	gaa	ctg	ggg	acc	act	ggg	ttt	acg	gcg	gtt	cag	ttg	gac	1843	
Thr	Gly	Thr	Glu	Leu	Gly	Thr	Thr	Gly	Phe	Thr	Ala	Val	Gln	Leu	Asp		
				570					575						580		
att	act	gag	cag	ctg	gaa	gac	gca	atg	ccg	gtt	tac	ctc	gct	gtg	gtt	1891	
Ile	Thr	Glu	Gln	Leu	Glu	Asp	Ala	Met	Pro	Val	Tyr	Leu	Ala	Val	Val		
			585					590							595		
gtt	ggt	ttg	gct	att	ttc	ctc	ctc	att	ctg	gtg	ttc	cgt	tcc	ctg	ctt	1939	
Val	Gly	Leu	Ala	Ile	Phe	Leu	Leu	Ile	Leu	Val	Phe	Arg	Ser	Leu	Leu		
		600				605						610					
gtt	ccg	ctg	gtt	gct	ggc	ctt	ggc	ttc	ttg	ttg	tct	gtg	ggt	gcg	gcc	1987	
Val	Pro	Leu	Val	Ala	Gly	Leu	Gly	Phe	Leu	Leu	Ser	Val	Gly	Ala	Ala		
		615				620					625						
ttc	ggt	gcg	acg	gtg	ttg	gtc	tgg	cag	gag	ggc	ttc	ggt	ggc	ttt	gtg	2035	
Phe	Gly	Ala	Thr	Val	Leu	Val	Trp	Gln	Glu	Gly	Phe	Gly	Gly	Phe	Val		
		630			635					640					645		
aac	acc	cct	ggt	ccg	ctg	att	tcc	ttc	atg	ccg	atc	ttc	ctc	atc	ggc	2083	
Asn	Thr	Pro	Gly	Pro	Leu	Ile	Ser	Phe	Met	Pro	Ile	Phe	Leu	Ile	Gly		
				650					655						660		
gtg	acc	ttc	ggt	ttg	gcc	atg	gac	tat	cag	gtg	ttc	ctt	gtg	act	cgc	2131	
Val	Thr	Phe	Gly	Leu	Ala	Met	Asp	Tyr	Gln	Val	Phe	Leu	Val	Thr	Arg		
			665					670							675		
atg	cgc	gag	cac	tac	acc	cac	cac	aat	ggc	aag	gga	cag	cct	ggt	tcc	2179	
Met	Arg	Glu	His	Tyr	Thr	His	His	Asn	Gly	Lys	Gly	Gln	Pro	Gly	Ser		
		680					685								690		
aag	tac	acc	ccg	gtt	gag	cag	tca	gtg	att	gaa	ggc	ttc	acg	cag	ggc	2227	
Lys	Tyr	Thr	Pro	Val	Glu	Gln	Ser	Val	Ile	Glu	Gly	Phe	Thr	Gln	Gly		
		695				700					705						
tcc	cgc	gtg	gtt	aca	gca	gcg	gca	ctg	atc	atg	att	gcc	gtg	ttc	gtg	2275	
Ser	Arg	Val	Val	Thr	Ala	Ala	Ala	Leu	Ile	Met	Ile	Ala	Val	Phe	Val		
					715					720					725		
gcg	ttt	att	gat	cag	ccg	ttg	cca	ttt	att	aag	atc	ttc	ggt	ttc	gcg	2323	
Ala	Phe	Ile	Asp	Gln	Pro	Leu	Pro	Phe	Ile	Lys	Ile	Phe	Gly	Phe	Ala		
				730					735						740		
ttg	ggt	gcg	ggc	gtg	ttt	ttc	gat	gct	ttc	ttc	att	cgc	atg	ggt	ctg	2371	
Leu	Gly	Ala	Gly	Val	Phe	Phe	Asp	Ala	Phe	Phe	Ile	Arg	Met	Gly	Leu		
			745					750							755		
gtc	ccc	gcg	tcg	atg	ttc	ctg	atg	ggc	aag	gcc	acg	tgg	tgg	atg	cct	2419	
Val	Pro	Ala	Ser	Met	Phe	Leu	Met	Gly	Lys	Ala	Thr	Trp	Trp	Met	Pro		
		760					765								770		
aag	tgg	ctg	gat	cga	att	ctg	cca	agt	ttg	gac	att	gaa	ggc	acc	gca	2467	

Lys Trp Leu Asp Arg Ile Leu Pro Ser Leu Asp Ile Glu Gly Thr Ala
 775 780 785
 ctg gag aag gaa tgg gag gag aag cag gct gca cgt tagacttggc 2513
 Leu Glu Lys Glu Trp Glu Glu Lys Gln Ala Ala Arg
 790 795 800

acctatgtca gatctttcat 2533

<210> 6
 <211> 801
 <212> PRT
 <213> Corynebacterium glutamicum

<400> 6
 Val Ala Lys Leu Leu Phe Arg Leu Gly Arg Trp Ser Tyr Asn Arg Lys
 1 5 10 15
 Trp Ile Val Ile Ser Ala Trp Leu Leu Ile Leu Ala Ile Val Gly Gly
 20 25 30
 Leu Ala Leu Thr Met Gln Lys Gly Phe Ser Asn Ser Phe Thr Ile Glu
 35 40 45
 Asp Thr Pro Ser Ile Asp Ala Thr Val Ser Leu Val Glu Asn Phe Pro
 50 55 60
 Asp Gln Thr Asn Pro Val Thr Ala Ala Gly Val Asn Val Val Phe Gln
 65 70 75 80
 Ser Pro Glu Gly Thr Thr Leu Asp Asp Pro Gln Met Met Thr Ala Met
 85 90 95
 Asp Ala Val Val Asp Tyr Ile Glu Asp Asn Leu Pro Asp Phe Gly Gly
 100 105 110
 Gly Glu Arg Phe Gly Asn Pro Val Glu Val Ser Pro Ala Leu Glu Glu
 115 120 125
 Met Val Ile Glu Gln Met Thr Ser Met Gly Leu Pro Glu Glu Thr Ala
 130 135 140
 Ala Lys Asp Ala Ala Asn Leu Ala Val Leu Ser Glu Asp Lys Thr Ile
 145 150 155 160
 Gly Tyr Thr Ser Phe Asn Ile Asp Val Glu Ala Ala Glu Tyr Val Glu
 165 170 175
 Gln Lys His Arg Asp Val Ile Asn Glu Ala Met Gln Ile Gly Glu Asp
 180 185 190
 Leu Gly Val Arg Val Glu Ala Gly Gly Pro Ala Phe Gly Asp Pro Ile
 195 200 205
 Gln Ile Glu Thr Thr Ser Glu Ile Ile Gly Ile Gly Ile Ala Phe Ile
 210 215 220
 Val Leu Ile Phe Thr Phe Gly Ser Leu Ile Ala Ala Gly Leu Pro Leu
 225 230 235 240
 Ile Thr Ala Val Ile Gly Val Gly Ile Gly Ala Leu Ala Ile Val Leu
 245 250 255

Ala Thr Ala Phe Thr Asp Leu Asn Asn Val Thr Pro Val Leu Ala Val
 260 265 270
 Met Ile Gly Leu Ala Val Gly Ile Asp Tyr Ala Leu Phe Ile Leu Ser
 275 280 285
 Arg Tyr Arg Ala Glu Tyr Lys Arg Met Pro Arg Ala Asp Ala Ala Gly
 290 295 300
 Met Ala Val Gly Thr Ala Gly Ser Ala Val Val Phe Ala Gly Ala Thr
 305 310 315 320
 Val Ile Ile Ala Leu Val Ala Leu Ile Ile Ala Asp Ile Gly Phe Leu
 325 330 335
 Thr Ala Met Gly Ile Ser Ala Ala Phe Thr Val Phe Val Ala Val Leu
 340 345 350
 Ile Ala Leu Thr Phe Ile Pro Ala Leu Leu Gly Val Phe Gly Gly His
 355 360 365
 Ala Phe Lys Gly Lys Ile Pro Gly Ile Gly Gly Asn Pro Thr Pro Lys
 370 375 380
 Gln Thr Trp Glu Gln Ala Leu Asn Arg Arg Ser Lys Gly Arg Ser Trp
 385 390 395 400
 Val Lys Leu Val Gln Lys Ala Pro Gly Leu Val Val Ala Val Val Val
 405 410 415
 Leu Gly Leu Gly Ala Leu Thr Ile Pro Ala Met Asn Leu Gln Leu Ser
 420 425 430
 Leu Pro Ser Asp Ser Thr Ser Asn Ile Asp Thr Thr Gln Arg Gln Ser
 435 440 445
 Ala Asp Leu Met Ala Glu Gly Phe Gly Ala Gly Val Asn Ala Pro Phe
 450 455 460
 Leu Val Ile Val Asp Thr His Glu Val Asn Ala Asp Ser Thr Ala Leu
 465 470 475 480
 Gln Pro Leu Ile Glu Ala Gln Glu Pro Glu Glu Gly Glu Phe Asp Arg
 485 490 495
 Glu Gln Ala Ala Arg Phe Ala Thr Tyr Met Tyr Val Thr Gln Thr Tyr
 500 505 510
 Asn Ser Asn Ile Asp Val Lys Asn Ala Gln Ile Ile Ser Val Asn Asp
 515 520 525
 Asp Phe Thr Ala Ala Gln Ile Leu Val Thr Pro Tyr Thr Gly Pro Ala
 530 535 540
 Asp Lys Glu Thr Pro Glu Leu Met His Val Leu Arg Ala Gln Glu Ala
 545 550 555 560
 Gln Ile Glu Asp Val Thr Gly Thr Glu Leu Gly Thr Thr Gly Phe Thr
 565 570 575
 Ala Val Gln Leu Asp Ile Thr Glu Gln Leu Glu Asp Ala Met Pro Val
 580 585 590
 Tyr Leu Ala Val Val Val Gly Leu Ala Ile Phe Leu Leu Ile Leu Val

595					600					605					
Phe	Arg	Ser	Leu	Leu	Val	Pro	Leu	Val	Ala	Gly	Leu	Gly	Phe	Leu	Leu
610						615					620				
Ser	Val	Gly	Ala	Ala	Phe	Gly	Ala	Thr	Val	Leu	Val	Trp	Gln	Glu	Gly
625					630					635					640
Phe	Gly	Gly	Phe	Val	Asn	Thr	Pro	Gly	Pro	Leu	Ile	Ser	Phe	Met	Pro
				645					650					655	
Ile	Phe	Leu	Ile	Gly	Val	Thr	Phe	Gly	Leu	Ala	Met	Asp	Tyr	Gln	Val
			660					665					670		
Phe	Leu	Val	Thr	Arg	Met	Arg	Glu	His	Tyr	Thr	His	His	Asn	Gly	Lys
		675					680					685			
Gly	Gln	Pro	Gly	Ser	Lys	Tyr	Thr	Pro	Val	Glu	Gln	Ser	Val	Ile	Glu
		690				695						700			
Gly	Phe	Thr	Gln	Gly	Ser	Arg	Val	Val	Thr	Ala	Ala	Ala	Leu	Ile	Met
705					710					715					720
Ile	Ala	Val	Phe	Val	Ala	Phe	Ile	Asp	Gln	Pro	Leu	Pro	Phe	Ile	Lys
			725						730					735	
Ile	Phe	Gly	Phe	Ala	Leu	Gly	Ala	Gly	Val	Phe	Phe	Asp	Ala	Phe	Phe
		740						745					750		
Ile	Arg	Met	Gly	Leu	Val	Pro	Ala	Ser	Met	Phe	Leu	Met	Gly	Lys	Ala
		755					760					765			
Thr	Trp	Trp	Met	Pro	Lys	Trp	Leu	Asp	Arg	Ile	Leu	Pro	Ser	Leu	Asp
		770				775					780				
Ile	Glu	Gly	Thr	Ala	Leu	Glu	Lys	Glu	Trp	Glu	Glu	Lys	Gln	Ala	Ala
785					790					795					800

Arg

<210> 7

<211> 1744

<212> DNA

<213> *Corynebacterium glutamicum*

<220>

<221> CDS

<222> (101)..(1714)

<223> RXA00493

<400> 7

cccgttacgg cggcaccgag atcaagttcg gtggcgtgga gtacttgctt ctctccgctc 60

gtgacatcct	cgcaatcgtc	gagaagtagg	ggataagttc	atg gca aag ctc att	115
				Met Ala Lys Leu Ile	
				1 5	

gct ttt gac cag gac gcc cgc gaa ggc att ctc cgg ggc gtt gac gct	163
Ala Phe Asp Gln Asp Ala Arg Glu Gly Ile Leu Arg Gly Val Asp Ala	
10 15 20	

ctg gca aac gct gtc aag gta acc ctc ggc cca cgc ggc cgt aac gtg	211
---	-----

Leu	Ala	Asn	Ala	Val	Lys	Val	Thr	Leu	Gly	Pro	Arg	Gly	Arg	Asn	Val		
			25					30					35				
gtt	ctt	gat	aag	gca	ttc	ggc	gga	cct	ctg	gtc	acc	aac	gac	ggt	gtc	259	
Val	Leu	Asp	Lys	Ala	Phe	Gly	Gly	Pro	Leu	Val	Thr	Asn	Asp	Gly	Val		
			40				45					50					
acc	att	gcc	cgc	gac	atc	gac	ctt	gag	gat	cct	ttt	gag	aac	ctc	ggt	307	
Thr	Ile	Ala	Arg	Asp	Ile	Asp	Leu	Glu	Asp	Pro	Phe	Glu	Asn	Leu	Gly		
			55			60					65						
gcg	cag	ctg	gtg	aag	tcc	gtt	gct	gtt	aag	acc	aac	gac	atc	gct	ggt	355	
Ala	Gln	Leu	Val	Lys	Ser	Val	Ala	Val	Lys	Thr	Asn	Asp	Ile	Ala	Gly		
			70			75				80					85		
gac	ggc	acc	acg	act	gca	act	ctg	ctt	gct	cag	gca	ctc	att	gct	gaa	403	
Asp	Gly	Thr	Thr	Thr	Ala	Thr	Leu	Leu	Ala	Gln	Ala	Leu	Ile	Ala	Glu		
				90					95					100			
ggc	ctg	cgc	aac	gtt	gct	gct	ggc	gca	aac	cca	atg	gag	ctc	aac	aag	451	
Gly	Leu	Arg	Asn	Val	Ala	Ala	Gly	Ala	Asn	Pro	Met	Glu	Leu	Asn	Lys		
			105					110					115				
ggt	att	tct	gca	gct	gca	gaa	aag	acc	ttg	gaa	gag	ttg	aag	gca	cgc	499	
Gly	Ile	Ser	Ala	Ala	Ala	Glu	Lys	Thr	Leu	Glu	Glu	Leu	Lys	Ala	Arg		
			120				125					130					
gca	acc	gag	gtg	tct	gac	acc	aag	gaa	atc	gca	aac	gtc	gct	acc	gtt	547	
Ala	Thr	Glu	Val	Ser	Asp	Thr	Lys	Glu	Ile	Ala	Asn	Val	Ala	Thr	Val		
			135			140					145						
tca	tcc	cgc	gat	gaa	gtt	gtc	ggc	gag	atc	gtt	gct	gca	gcg	atg	gaa	595	
Ser	Ser	Arg	Asp	Glu	Val	Val	Gly	Glu	Ile	Val	Ala	Ala	Ala	Met	Glu		
			150			155				160					165		
aag	gtt	ggc	aag	gac	ggt	gtc	gtc	acc	gtt	gag	gag	tcc	cag	tcc	atc	643	
Lys	Val	Gly	Lys	Asp	Gly	Val	Val	Thr	Val	Glu	Glu	Ser	Gln	Ser	Ile		
			170					175					180				
gag	act	gct	ctc	gag	gtc	acc	gaa	ggt	att	tct	ttc	gac	aag	ggc	tac	691	
Glu	Thr	Ala	Leu	Glu	Val	Thr	Glu	Gly	Ile	Ser	Phe	Asp	Lys	Gly	Tyr		
			185					190					195				
ctt	tcc	cct	tat	ttc	atc	aac	gac	aac	gac	act	cag	cag	gct	gtc	ctg	739	
Leu	Ser	Pro	Tyr	Phe	Ile	Asn	Asp	Asn	Asp	Thr	Gln	Gln	Ala	Val	Leu		
			200				205					210					
gac	aac	cct	gca	gtg	ctg	ctt	gtt	cgc	aac	aag	att	tct	tcc	ctc	cca	787	
Asp	Asn	Pro	Ala	Val	Leu	Leu	Val	Arg	Asn	Lys	Ile	Ser	Ser	Leu	Pro		
			215			220					225						
gac	ttc	ctc	cca	ttg	ctg	gag	aag	gtt	gtg	gag	tcc	aac	cgt	cct	ttg	835	
Asp	Phe	Leu	Pro	Leu	Leu	Glu	Lys	Val	Val	Glu	Ser	Asn	Arg	Pro	Leu		
			230			235				240					245		
ctg	atc	atc	gca	gaa	gac	gtc	gag	ggc	gag	cct	ttg	cag	acc	ctg	gtt	883	
Leu	Ile	Ile	Ala	Glu	Asp	Val	Glu	Gly	Glu	Pro	Leu	Gln	Thr	Leu	Val		
			250					255						260			
gtg	aac	tcc	atc	cgc	aag	acc	atc	aag	gtc	gtt	gca	gtg	aag	tcc	cct	931	
Val	Asn	Ser	Ile	Arg	Lys	Thr	Ile	Lys	Val	Val	Ala	Val	Lys	Ser	Pro		
			265					270					275				
tac	ttc	ggt	gac	cga	cgc	aag	gcg	ttc	atg	gat	gac	ctg	gct	att	gtc	979	

Gly His His His
535

<210> 8
<211> 538
<212> PRT
<213> *Corynebacterium glutamicum*

<400> 8
Met Ala Lys Leu Ile Ala Phe Asp Gln Asp Ala Arg Glu Gly Ile Leu
1 5 10 15
Arg Gly Val Asp Ala Leu Ala Asn Ala Val Lys Val Thr Leu Gly Pro
20 25 30
Arg Gly Arg Asn Val Val Leu Asp Lys Ala Phe Gly Gly Pro Leu Val
35 40 45
Thr Asn Asp Gly Val Thr Ile Ala Arg Asp Ile Asp Leu Glu Asp Pro
50 55 60
Phe Glu Asn Leu Gly Ala Gln Leu Val Lys Ser Val Ala Val Lys Thr
65 70 75 80
Asn Asp Ile Ala Gly Asp Gly Thr Thr Thr Ala Thr Leu Leu Ala Gln
85 90 95
Ala Leu Ile Ala Glu Gly Leu Arg Asn Val Ala Ala Gly Ala Asn Pro
100 105 110
Met Glu Leu Asn Lys Gly Ile Ser Ala Ala Ala Glu Lys Thr Leu Glu
115 120 125
Glu Leu Lys Ala Arg Ala Thr Glu Val Ser Asp Thr Lys Glu Ile Ala
130 135 140
Asn Val Ala Thr Val Ser Ser Arg Asp Glu Val Val Gly Glu Ile Val
145 150 155 160
Ala Ala Ala Met Glu Lys Val Gly Lys Asp Gly Val Val Thr Val Glu
165 170 175
Glu Ser Gln Ser Ile Glu Thr Ala Leu Glu Val Thr Glu Gly Ile Ser
180 185 190
Phe Asp Lys Gly Tyr Leu Ser Pro Tyr Phe Ile Asn Asp Asn Asp Thr
195 200 205
Gln Gln Ala Val Leu Asp Asn Pro Ala Val Leu Leu Val Arg Asn Lys
210 215 220
Ile Ser Ser Leu Pro Asp Phe Leu Pro Leu Leu Glu Lys Val Val Glu
225 230 235 240
Ser Asn Arg Pro Leu Leu Ile Ile Ala Glu Asp Val Glu Gly Glu Pro
245 250 255
Leu Gln Thr Leu Val Val Asn Ser Ile Arg Lys Thr Ile Lys Val Val
260 265 270
Ala Val Lys Ser Pro Tyr Phe Gly Asp Arg Arg Lys Ala Phe Met Asp
275 280 285

```

Asp Leu Ala Ile Val Thr Lys Ala Thr Val Val Asp Pro Glu Val Gly
290                      295                      300

Ile Asn Leu Asn Glu Ala Gly Glu Glu Val Phe Gly Thr Ala Arg Arg
305                      310                      315                      320

Ile Thr Val Ser Lys Asp Glu Thr Ile Ile Val Asp Gly Ala Gly Ser
325                      330                      335

Ala Glu Asp Val Glu Ala Arg Arg Gly Gln Ile Arg Arg Glu Ile Ala
340                      345                      350

Asn Thr Asp Ser Thr Trp Asp Arg Glu Lys Ala Glu Glu Arg Leu Ala
355                      360                      365

Lys Leu Ser Gly Gly Ile Ala Val Ile Arg Val Gly Ala Ala Thr Glu
370                      375                      380

Thr Glu Val Asn Asp Arg Lys Leu Arg Val Glu Asp Ala Ile Asn Ala
385                      390                      395                      400

Ala Arg Ala Ala Ala Gln Glu Gly Val Ile Ala Gly Gly Gly Ser Ala
405                      410                      415

Leu Val Gln Ile Ala Glu Thr Leu Lys Ala Tyr Ala Glu Glu Phe Glu
420                      425                      430

Gly Asp Gln Lys Val Gly Val Arg Ala Leu Ala Thr Ala Leu Gly Lys
435                      440                      445

Pro Ala Tyr Trp Ile Ala Ser Asn Ala Gly Leu Asp Gly Ser Val Val
450                      455                      460

Val Ala Arg Thr Ala Ala Leu Pro Asn Gly Glu Gly Phe Asn Ala Ala
465                      470                      475                      480

Thr Leu Glu Tyr Gly Asn Leu Ile Asn Asp Gly Val Ile Asp Pro Val
485                      490                      495

Lys Val Thr His Ser Ala Val Val Asn Ala Thr Ser Val Ala Arg Met
500                      505                      510

Val Leu Thr Thr Glu Ala Ser Val Val Glu Lys Pro Ala Glu Glu Ala
515                      520                      525

Ala Asp Ala His Ala Gly His His His His
530                      535

```

<210> 9

<211> 1360

<212> DNA

<213> Corynebacterium glutamicum

<220>

<221> CDS

<222> (101)..(1330)

<223> RXA00803

<400> 9

tcatecttcc ttagctcgcg tgagcttccc aagcgtaagc acccccgtgt gagggcataa 60

```

cggccgttct gttaaagatt ggtctggcca tttctccat atg ggg gtg tcc gcg 115
Met Gly Val Ser Ala

```


															1	5
ctt	aac	atg	tct	gac	atg	gtg	gcg	aac	aaa	cgg	gca	cag	cgt	aaa	gtc	163
Leu	Asn	Met	Ser	Asp	Met	Val	Ala	Asn	Lys	Arg	Ala	Gln	Arg	Lys	Val	
				10					15					20		
tgg	cta	gcg	gta	gct	tta	tcg	gtc	ttt	acg	gtc	gcg	tgg	ggg	ggc	aat	211
Trp	Leu	Ala	Val	Ala	Leu	Ser	Val	Phe	Thr	Val	Ala	Trp	Gly	Gly	Asn	
				25					30					35		
gaa	ttc	act	ccc	ttg	ctg	gtg	ttt	tac	cga	ggg	gaa	ggg	ttc	ttt	agc	259
Glu	Phe	Thr	Pro	Leu	Leu	Val	Phe	Tyr	Arg	Gly	Glu	Gly	Phe	Phe	Ser	
				40					45					50		
aac	ctg	ttc	atc	gac	ctt	ttg	ctg	gtg	ttt	tat	gcc	atc	gga	gta	gcg	307
Asn	Leu	Phe	Ile	Asp	Leu	Leu	Leu	Val	Phe	Tyr	Ala	Ile	Gly	Val	Ala	
				55					60					65		
gta	ggg	ttg	ctg	gca	gct	ggg	cct	tta	tct	gac	cgc	tat	ggc	cga	cgt	355
Val	Gly	Leu	Leu	Ala	Ala	Gly	Pro	Leu	Ser	Asp	Arg	Tyr	Gly	Arg	Arg	
				70					75					80		
gcc	gtc	atg	ttg	cct	gcg	cca	ttg	atc	gcg	atc	ttg	ggg	tcc	gcg	ttg	403
Ala	Val	Met	Leu	Pro	Ala	Pro	Leu	Ile	Ala	Ile	Leu	Gly	Ser	Ala	Leu	
				90					95					100		
att	gcc	tcg	ggg	gaa	gaa	acc	gcc	atc	ctg	att	gcc	att	ggg	cga	gtg	451
Ile	Ala	Ser	Gly	Glu	Glu	Thr	Ala	Ile	Leu	Ile	Ala	Ile	Gly	Arg	Val	
				105					110					115		
ctg	tcg	gga	att	tcg	gtg	ggc	atg	gtg	atg	aca	gcg	gga	ggg	tcc	tgg	499
Leu	Ser	Gly	Ile	Ser	Val	Gly	Met	Val	Met	Thr	Ala	Gly	Gly	Ser	Trp	
				120					125					130		
att	aag	gag	ctt	tca	tcg	tcg	cgg	ttt	gag	cca	ggg	gtg	aaa	acc	agt	547
Ile	Lys	Glu	Leu	Ser	Ser	Ser	Arg	Phe	Glu	Pro	Gly	Val	Lys	Thr	Ser	
				135					140					145		
gct	ggg	gca	aaa	cgc	gca	tcg	atg	tct	ttg	acc	ggg	ggg	ttt	gcg	ctc	595
Ala	Gly	Ala	Lys	Arg	Ala	Ser	Met	Ser	Leu	Thr	Gly	Gly	Phe	Ala	Leu	
				150					155					160		
ggc	cca	gcg	ctt	gct	ggg	gtg	atg	gca	cag	tgg	ctg	cca	cta	cct	gga	643
Gly	Pro	Ala	Leu	Ala	Gly	Val	Met	Ala	Gln	Trp	Leu	Pro	Leu	Pro	Gly	
				170					175					180		
cag	ttg	gca	tat	gtt	ttg	cac	att	att	ctc	act	ctg	att	ttg	ttc	ccg	691
Gln	Leu	Ala	Tyr	Val	Leu	His	Ile	Ile	Leu	Thr	Leu	Ile	Leu	Phe	Pro	
				185					190					195		
ttg	ctt	att	aca	gcg	ccg	gaa	act	cgt	caa	tca	gcg	cac	ctg	aaa	act	739
Leu	Leu	Ile	Thr	Ala	Pro	Glu	Thr	Arg	Gln	Ser	Ala	His	Leu	Lys	Thr	
				200					205					210		
aag	gga	tca	ttc	tgg	tca	gat	gtg	ctt	gtg	cca	tct	gca	cta	gac	aag	787
Lys	Gly	Ser	Phe	Trp	Ser	Asp	Val	Leu	Val	Pro	Ser	Ala	Leu	Asp	Lys	
				215					220					225		
cga	ttc	ttg	ttt	gtg	gtt	gct	cca	att	gga	ccg	tgg	gtt	ttc	ggg	gcg	835
Arg	Phe	Leu	Phe	Val	Val	Ala	Pro	Ile	Gly	Pro	Trp	Val	Phe	Gly	Ala	
				230					235					240		
gcc	ttc	act	gcc	tac	gca	gtt	ttg	ccg	tcg	cag	ctg	cgt	gac	atg	gtt	883

Ala Phe Thr Ala Tyr Ala Val Leu Pro Ser Gln Leu Arg Asp Met Val
 250 255 260

tct gca ccc gtt gcg tat tct gcg ctg atc gct ttg gtt acc tta ggt 931
 Ser Ala Pro Val Ala Tyr Ser Ala Leu Ile Ala Leu Val Thr Leu Gly
 265 270 275

tct gga ttt ggt atc caa caa ttc ggt cct caa atc atg ggc acc tct 979
 Ser Gly Phe Gly Ile Gln Gln Phe Gly Pro Gln Ile Met Gly Thr Ser
 280 285 290

aaa act cgc ggg ccg att ttg gcc atg ttc gtc aca gtc atc ggc atg 1027
 Lys Thr Arg Gly Pro Ile Leu Ala Met Phe Val Thr Val Ile Gly Met
 295 300 305

atc ggc gcg gtg atc gtg gtg atg aac cct cat cca tgg tgg gcg cta 1075
 Ile Gly Ala Val Ile Val Val Met Asn Pro His Pro Trp Trp Ala Leu
 310 315 320 325

gtt gtc tgc atg gcc ctc ggt ctg tct tat ggc ctg tgt atg ttc atg 1123
 Val Val Cys Met Ala Leu Gly Leu Ser Tyr Gly Leu Cys Met Phe Met
 330 335 340

ggg ttg gcg gaa act caa aac att gct cca cct att gat atg gca ggc 1171
 Gly Leu Ala Glu Thr Gln Asn Ile Ala Pro Pro Ile Asp Met Ala Gly
 345 350 355

ctg acg ggt att ttc tac tgc ctg acg tac gta ggt atg gtc ttt cca 1219
 Leu Thr Gly Ile Phe Tyr Cys Leu Thr Tyr Val Gly Met Val Phe Pro
 360 365 370

gcc ttg atg acc tgg ttg aat caa tgg ctc agt tac ccg ttc atg ctg 1267
 Ala Leu Met Thr Trp Leu Asn Gln Trp Leu Ser Tyr Pro Phe Met Leu
 375 380 385

ggc ttt ggt gcg gtg atg gca act att tgt ctg atc att gtg agt ttt 1315
 Gly Phe Gly Ala Val Met Ala Thr Ile Cys Leu Ile Ile Val Ser Phe
 390 395 400 405

agt gca cgc cga ttc tgagaaacaa ctaaagtgag ccacatgctc 1360
 Ser Ala Arg Arg Phe
 410

<210> 10

<211> 410

<212> PRT

<213> Corynebacterium glutamicum

<400> 10

Met Gly Val Ser Ala Leu Asn Met Ser Asp Met Val Ala Asn Lys Arg
 1 5 10 15

Ala Gln Arg Lys Val Trp Leu Ala Val Ala Leu Ser Val Phe Thr Val
 20 25 30

Ala Trp Gly Gly Asn Glu Phe Thr Pro Leu Leu Val Phe Tyr Arg Gly
 35 40 45

Glu Gly Phe Phe Ser Asn Leu Phe Ile Asp Leu Leu Leu Val Phe Tyr
 50 55 60

Ala Ile Gly Val Ala Val Gly Leu Leu Ala Ala Gly Pro Leu Ser Asp

65	70	75	80
Arg Tyr Gly Arg Arg Ala Val Met Leu Pro Ala Pro Leu Ile Ala Ile	85	90	95
Leu Gly Ser Ala Leu Ile Ala Ser Gly Glu Glu Thr Ala Ile Leu Ile	100	105	110
Ala Ile Gly Arg Val Leu Ser Gly Ile Ser Val Gly Met Val Met Thr	115	120	125
Ala Gly Gly Ser Trp Ile Lys Glu Leu Ser Ser Ser Arg Phe Glu Pro	130	135	140
Gly Val Lys Thr Ser Ala Gly Ala Lys Arg Ala Ser Met Ser Leu Thr	145	150	155
Gly Gly Phe Ala Leu Gly Pro Ala Leu Ala Gly Val Met Ala Gln Trp	165	170	175
Leu Pro Leu Pro Gly Gln Leu Ala Tyr Val Leu His Ile Ile Leu Thr	180	185	190
Leu Ile Leu Phe Pro Leu Leu Ile Thr Ala Pro Glu Thr Arg Gln Ser	195	200	205
Ala His Leu Lys Thr Lys Gly Ser Phe Trp Ser Asp Val Leu Val Pro	210	215	220
Ser Ala Leu Asp Lys Arg Phe Leu Phe Val Val Ala Pro Ile Gly Pro	225	230	235
Trp Val Phe Gly Ala Ala Phe Thr Ala Tyr Ala Val Leu Pro Ser Gln	245	250	255
Leu Arg Asp Met Val Ser Ala Pro Val Ala Tyr Ser Ala Leu Ile Ala	260	265	270
Leu Val Thr Leu Gly Ser Gly Phe Gly Ile Gln Gln Phe Gly Pro Gln	275	280	285
Ile Met Gly Thr Ser Lys Thr Arg Gly Pro Ile Leu Ala Met Phe Val	290	295	300
Thr Val Ile Gly Met Ile Gly Ala Val Ile Val Val Met Asn Pro His	305	310	315
Pro Trp Trp Ala Leu Val Val Cys Met Ala Leu Gly Leu Ser Tyr Gly	325	330	335
Leu Cys Met Phe Met Gly Leu Ala Glu Thr Gln Asn Ile Ala Pro Pro	340	345	350
Ile Asp Met Ala Gly Leu Thr Gly Ile Phe Tyr Cys Leu Thr Tyr Val	355	360	365
Gly Met Val Phe Pro Ala Leu Met Thr Trp Leu Asn Gln Trp Leu Ser	370	375	380
Tyr Pro Phe Met Leu Gly Phe Gly Ala Val Met Ala Thr Ile Cys Leu	385	390	395
Ile Ile Val Ser Phe Ser Ala Arg Arg Phe	405	410	

Pro	Gly	Ala	Gly	Ala	Gly	Gly	Gly	Glu	Ile	Arg	Phe	Glu	Gly	Ser	Val		
		440					445					450					
gac	aag	ctt	aaa	gac	agc	gac	acc	gtg	act	ggc	ctc	cat	ttt	aat	gac	1507	
Asp	Lys	Leu	Lys	Asp	Ser	Asp	Thr	Val	Thr	Gly	Leu	His	Phe	Asn	Asp		
	455					460					465						
cgg	gcg	tca	ttg	aag	gaa	tcc	gtg	cgt	gcg	ccg	cat	ggc	gcc	ctg	gag	1555	
Arg	Ala	Ser	Leu	Lys	Glu	Ser	Val	Arg	Ala	Pro	His	Gly	Ala	Leu	Glu		
	470				475				480						485		
atc	cgc	ggg	gcc	gat	cga	aat	aat	ttg	aac	aat	gtg	gat	gtc	gat	att	1603	
Ile	Arg	Gly	Ala	Asp	Arg	Asn	Asn	Leu	Asn	Asn	Val	Asp	Val	Asp	Ile		
				490				495						500			
ccg	ctc	ggc	gtg	ttc	acg	gcg	att	tcc	ggc	ggt	gca	ggt	tcg	ggt	aag	1651	
Pro	Leu	Gly	Val	Phe	Thr	Ala	Ile	Ser	Gly	Val	Ala	Gly	Ser	Gly	Lys		
			505					510					515				
tcc	tcg	ttg	att	cat	gag	att	ccg	cgt	gat	gag	tcg	ggt	gtg	ttt	gtc	1699	
Ser	Ser	Leu	Ile	His	Glu	Ile	Pro	Arg	Asp	Glu	Ser	Val	Val	Phe	Val		
		520					525					530					
gat	caa	acc	gca	atc	cac	ggt	tct	aat	cgt	tcc	aat	cct	gcg	aca	tat	1747	
Asp	Gln	Thr	Ala	Ile	His	Gly	Ser	Asn	Arg	Ser	Asn	Pro	Ala	Thr	Tyr		
	535					540					545						
aca	ggc	atg	ctg	gat	tcg	att	cg	aag	gct	ttt	gcc	aag	gcc	aat	gat	1795	
Thr	Gly	Met	Leu	Asp	Ser	Ile	Arg	Lys	Ala	Phe	Ala	Lys	Ala	Asn	Asp		
	550				555				560						565		
gtg	aaa	ccg	gcg	ctg	ttc	tcc	ccc	aat	tct	gaa	ggc	gcg	tgc	cca	aac	1843	
Val	Lys	Pro	Ala	Leu	Phe	Ser	Pro	Asn	Ser	Glu	Gly	Ala	Cys	Pro	Asn		
				570				575						580			
tgt	aag	ggc	gcc	ggc	tcg	gtc	tat	gtc	gat	ttg	ggc	atg	atg	gct	ggg	1891	
Cys	Lys	Gly	Ala	Gly	Ser	Val	Tyr	Val	Asp	Leu	Gly	Met	Met	Ala	Gly		
			585					590					595				
gta	tct	tcg	ccg	tgt	gag	gtg	tgc	gag	ggc	aag	cgt	ttt	gat	gag	tcc	1939	
Val	Ser	Ser	Pro	Cys	Glu	Val	Cys	Glu	Gly	Lys	Arg	Phe	Asp	Glu	Ser		
		600					605					610					
gtg	ttg	gac	tac	cac	ttt	ggt	ggc	aag	gac	atc	gca	gac	gtg	ttg	ggg	1987	
Val	Leu	Asp	Tyr	His	Phe	Gly	Gly	Lys	Asp	Ile	Ala	Asp	Val	Leu	Gly		
	615					620					625						
ctg	tcg	gct	gcc	aat	gcg	tat	gag	ttt	ttc	gcg	gcg	aaa	gat	tca	aag	2035	
Leu	Ser	Ala	Ala	Asn	Ala	Tyr	Glu	Phe	Phe	Ala	Ala	Lys	Asp	Ser	Lys		
					635					640					645		
att	ttg	cct	gcg	gca	aag	atc	gca	aag	agg	ctt	gtc	gac	gtc	ggc	ctc	2083	
Ile	Leu	Pro	Ala	Ala	Lys	Ile	Ala	Lys	Arg	Leu	Val	Asp	Val	Gly	Leu		
				650					655					660			
ggc	tac	atc	acc	ctc	ggc	cag	ccg	ctc	acc	acg	ttg	tcc	ggc	ggt	gaa	2131	
Gly	Tyr	Ile	Thr	Leu	Gly	Gln	Pro	Leu	Thr	Thr	Leu	Ser	Gly	Gly	Glu		
			665					670					675				
cgc	cag	cgt	ttg	aag	ctc	gcc	acc	cac	atg	gca	gac	aag	gcc	acc	acc	2179	
Arg	Gln	Arg	Leu	Lys	Leu	Ala	Thr	His	Met	Ala	Asp	Lys	Ala	Thr	Thr		
		680					685					690					
ttt	att	ttg	gat	gag	ccc	acc	aca	ggc	ctg	cac	ctc	gct	gat	gtg	aaa	2227	

Phe Ile Leu Asp Glu Pro Thr Thr Gly Leu His Leu Ala Asp Val Lys
 695 700 705
 acc ttg ctg gat ctt ttt gat caa ctg gtt gat gac ggc aag tct gtc 2275
 Thr Leu Leu Asp Leu Phe Asp Gln Leu Val Asp Asp Gly Lys Ser Val
 710 715 720 725
 atc gtc atc gaa cac cac ctc ggc gtg ctc gct cac gct gac cac atc 2323
 Ile Val Ile Glu His His Leu Gly Val Leu Ala His Ala Asp His Ile
 730 735 740
 att gat gtc ggc cct ggt gca ggt tct gat ggt ggc tcg att gta ttc 2371
 Ile Asp Val Gly Pro Gly Ala Gly Ser Asp Gly Gly Ser Ile Val Phe
 745 750 755
 gag ggc agc ccc gcg gaa ctc atc aaa act gat act cca aca gga cgc 2419
 Glu Gly Ser Pro Ala Glu Leu Ile Lys Thr Asp Thr Pro Thr Gly Arg
 760 765 770
 cac ctt aaa gct tat gta gat tagtttctta tggaaaaccc tggatgatctc 2470
 His Leu Lys Ala Tyr Val Asp
 775 780

<210> 12
 <211> 780
 <212> PRT
 <213> Corynebacterium glutamicum

<400> 12
 Met Gln Lys Ala Asp Ser His Asp Trp Ile Ser Val His Gly Ala Asn
 1 5 10 15
 Glu Asn Asn Leu Lys Asn Val Ser Val Arg Ile Pro Lys Arg Arg Leu
 20 25 30
 Thr Val Phe Thr Gly Val Ser Gly Ser Gly Lys Ser Ser Leu Val Phe
 35 40 45
 Gly Thr Ile Ala Ala Glu Ser Arg Arg Leu Ile Asn Glu Thr Tyr Ser
 50 55 60
 Thr Phe Val Gln Gly Phe Met Pro Ser Met Ala Arg Pro Asp Val Asp
 65 70 75 80
 His Leu Glu Gly Ile Thr Thr Ala Ile Ile Val Asp Gln Glu Gln Met
 85 90 95
 Gly Ala Asn Pro Arg Ser Thr Val Gly Thr Ala Thr Asp Ala Thr Ala
 100 105 110
 Met Leu Arg Ile Leu Phe Ser Arg Ile Ala Glu Pro Asn Ala Gly Gly
 115 120 125
 Pro Gly Ala Tyr Ser Phe Asn Val Pro Ser Val Ser Ala Ser Gly Ala
 130 135 140
 Ile Thr Val Glu Lys Gly Gly Asn Thr Lys Arg Glu Lys Ala Thr Phe
 145 150 155 160
 Lys Arg Thr Gly Gly Met Cys Pro Ala Cys Glu Gly Met Gly Arg Ala
 165 170 175

Ser Asp Ile Asp Leu Lys Glu Leu Phe Asp Ala Ser Leu Ser Leu Asn
 180 185 190
 Asp Gly Ala Leu Thr Ile Pro Gly Tyr Thr Pro Gly Gly Trp Ser Tyr
 195 200 205
 Arg Met Tyr Ser Glu Ser Gly Leu Phe Asp Ala Ala Lys Pro Ile Lys
 210 215 220
 Asp Phe Thr Asp Glu Glu Arg His Asn Phe Leu Tyr Leu Glu Pro Thr
 225 230 235 240
 Lys Met Lys Ile Ala Gly Ile Asn Met Thr Tyr Glu Gly Leu Ile Pro
 245 250 255
 Arg Ile Gln Lys Ser Met Leu Ser Lys Asp Arg Glu Gly Met Gln Lys
 260 265 270
 His Ile Arg Ala Phe Val Asp Arg Ala Val Thr Phe Ile Pro Cys Pro
 275 280 285
 Ala Cys Gly Gly Thr Arg Leu Ala Pro His Ala Leu Glu Ser Lys Ile
 290 295 300
 Asn Gly Lys Asn Ile Ala Glu Leu Cys Ala Met Glu Val Arg Asp Leu
 305 310 315 320
 Ala Lys Trp Ile Lys Thr Val Glu Ala Pro Ser Val Ala Pro Leu Leu
 325 330 335
 Thr Ala Leu Thr Glu Thr Leu Asp Asn Phe Val Glu Ile Gly Leu Gly
 340 345 350
 Tyr Ile Gln Leu Asp Arg Pro Ala Gly Thr Leu Ser Gly Gly Glu Ala
 355 360 365
 Gln Arg Thr Lys Met Ile Arg His Leu Gly Ser Ala Leu Thr Asp Val
 370 375 380
 Thr Tyr Val Phe Asp Glu Pro Thr Ala Gly Leu His Ala Tyr Asp Ile
 385 390 395 400
 Glu Arg Met Asn Lys Leu Leu Leu Asp Leu Arg Asp Lys Gly Asn Thr
 405 410 415
 Val Leu Val Val Glu His Lys Pro Glu Thr Ile Ala Ile Ala Asp His
 420 425 430
 Val Val Asp Leu Gly Pro Gly Ala Gly Ala Gly Gly Glu Ile Arg
 435 440 445
 Phe Glu Gly Ser Val Asp Lys Leu Lys Asp Ser Asp Thr Val Thr Gly
 450 455 460
 Leu His Phe Asn Asp Arg Ala Ser Leu Lys Glu Ser Val Arg Ala Pro
 465 470 475 480
 His Gly Ala Leu Glu Ile Arg Gly Ala Asp Arg Asn Asn Leu Asn Asn
 485 490 495
 Val Asp Val Asp Ile Pro Leu Gly Val Phe Thr Ala Ile Ser Gly Val
 500 505 510
 Ala Gly Ser Gly Lys Ser Ser Leu Ile His Glu Ile Pro Arg Asp Glu

515					520					525					
Ser	Val	Val	Phe	Val	Asp	Gln	Thr	Ala	Ile	His	Gly	Ser	Asn	Arg	Ser
530						535					540				
Asn	Pro	Ala	Thr	Tyr	Thr	Gly	Met	Leu	Asp	Ser	Ile	Arg	Lys	Ala	Phe
545					550					555					560
Ala	Lys	Ala	Asn	Asp	Val	Lys	Pro	Ala	Leu	Phe	Ser	Pro	Asn	Ser	Glu
			565						570					575	
Gly	Ala	Cys	Pro	Asn	Cys	Lys	Gly	Ala	Gly	Ser	Val	Tyr	Val	Asp	Leu
			580					585					590		
Gly	Met	Met	Ala	Gly	Val	Ser	Ser	Pro	Cys	Glu	Val	Cys	Glu	Gly	Lys
		595					600					605			
Arg	Phe	Asp	Glu	Ser	Val	Leu	Asp	Tyr	His	Phe	Gly	Gly	Lys	Asp	Ile
	610					615					620				
Ala	Asp	Val	Leu	Gly	Leu	Ser	Ala	Ala	Asn	Ala	Tyr	Glu	Phe	Phe	Ala
625					630					635					640
Ala	Lys	Asp	Ser	Lys	Ile	Leu	Pro	Ala	Ala	Lys	Ile	Ala	Lys	Arg	Leu
				645					650					655	
Val	Asp	Val	Gly	Leu	Gly	Tyr	Ile	Thr	Leu	Gly	Gln	Pro	Leu	Thr	Thr
			660					665					670		
Leu	Ser	Gly	Gly	Glu	Arg	Gln	Arg	Leu	Lys	Leu	Ala	Thr	His	Met	Ala
		675					680					685			
Asp	Lys	Ala	Thr	Thr	Phe	Ile	Leu	Asp	Glu	Pro	Thr	Thr	Gly	Leu	His
	690					695					700				
Leu	Ala	Asp	Val	Lys	Thr	Leu	Leu	Asp	Leu	Phe	Asp	Gln	Leu	Val	Asp
705					710					715					720
Asp	Gly	Lys	Ser	Val	Ile	Val	Ile	Glu	His	His	Leu	Gly	Val	Leu	Ala
				725					730					735	
His	Ala	Asp	His	Ile	Ile	Asp	Val	Gly	Pro	Gly	Ala	Gly	Ser	Asp	Gly
			740					745					750		
Gly	Ser	Ile	Val	Phe	Glu	Gly	Ser	Pro	Ala	Glu	Leu	Ile	Lys	Thr	Asp
		755					760					765			
Thr	Pro	Thr	Gly	Arg	His	Leu	Lys	Ala	Tyr	Val	Asp				
	770					775					780				

<210> 13

<211> 1276

<212> DNA

<213> Corynebacterium glutamicum

<220>

<221> CDS

<222> (101)..(1246)

<223> RXA00886

<400> 13

taagtatggt ggtcgtgtgc tcgctggcga atagctgcgg gtatagttgg ccatttggtt 60

tgattaatct gtttagaagc taaaggaagt atcaccacc gtc gca cgt gac tat 115

															Val Ala Arg Asp Tyr					
															1 5					
tac ggc att ctc ggc gtc gat cgc aat gca acc gaa tca gag atc aaa	163																			
Tyr Gly Ile Leu Gly Val Asp Arg Asn Ala Thr Glu Ser Glu Ile Lys																				
10					15					20										
aag gca tac cga aag ctt gcc cgc aaa tac cac ccg gac gta aac cca	211																			
Lys Ala Tyr Arg Lys Leu Ala Arg Lys Tyr His Pro Asp Val Asn Pro																				
25					30					35										
ggt gag gaa gca gcg gag aaa ttc cgc gag gct tct gtt gcg cat gag	259																			
Gly Glu Glu Ala Ala Glu Lys Phe Arg Glu Ala Ser Val Ala His Glu																				
40					45					50										
gta ctc act gat ccg gat aag cgc cgc att gtt gat atg ggc ggt gac	307																			
Val Leu Thr Asp Pro Asp Lys Arg Arg Ile Val Asp Met Gly Gly Asp																				
55					60					65										
cca atg gag caa ggc ggc gga gct ggc gct ggt ggc ttc ggt gga ggc	355																			
Pro Met Glu Gln Gly Gly Gly Ala Gly Ala Gly Phe Gly Gly Gly																				
70					75					80					85					
ttc ggc ggc agc ggt gga ctg ggc gat atc ttc gat gcc ttc ttc ggc	403																			
Phe Gly Gly Ser Gly Gly Leu Gly Asp Ile Phe Asp Ala Phe Phe Gly																				
90					95					100										
ggt ggc gcg ggc ggt tcc cgt gga cca cgt tcc cgc gtg cag cca ggc	451																			
Gly Gly Ala Gly Gly Ser Arg Gly Pro Arg Ser Arg Val Gln Pro Gly																				
105					110					115										
agt gac acc ttg tgg cgc acc tcc atc acc ttg gaa gag gct tac aag	499																			
Ser Asp Thr Leu Trp Arg Thr Ser Ile Thr Leu Glu Glu Ala Tyr Lys																				
120					125					130										
ggc gct aag aaa gat ctc acc ctt gac acc gca gtg ctg tgt acc aag	547																			
Gly Ala Lys Lys Asp Leu Thr Leu Asp Thr Ala Val Leu Cys Thr Lys																				
135					140					145										
tgt cat ggt tct gga tct gca tcc gac aag aag cct gtt acc tgt ggc	595																			
Cys His Gly Ser Gly Ser Ala Ser Asp Lys Lys Pro Val Thr Cys Gly																				
150					155					160					165					
acc tgt aat ggc gct ggt gaa att cag gaa gtg cag cgc agc ttc ctg	643																			
Thr Cys Asn Gly Ala Gly Glu Ile Gln Glu Val Gln Arg Ser Phe Leu																				
170					175					180										
ggc aac gtc atg acg tcc cgc cca tgc cac acc tgc gat ggc acc ggt	691																			
Gly Asn Val Met Thr Ser Arg Pro Cys His Thr Cys Asp Gly Thr Gly																				
185					190					195										
gag atc atc cca gat cct tgc act gag tgt gca gga gat ggt cgt gtg	739																			
Glu Ile Ile Pro Asp Pro Cys Thr Glu Cys Ala Gly Asp Gly Arg Val																				
200					205					210										
cgt gct cgc cgc gac atc gtg gcc aac atc cca gct ggc atc cag tcc	787																			
Arg Ala Arg Arg Asp Ile Val Ala Asn Ile Pro Ala Gly Ile Gln Ser																				
215					220					225										
ggc atg cgc atc cgc atg gca ggc caa ggt gag gtt ggc gct ggt ggc	835																			
Gly Met Arg Ile Arg Met Ala Gly Gln Gly Glu Val Gly Ala Gly Gly																				
230					235					240					245					
ggt cct gcg ggt gac ctc tac att gaa gtc atg gtg cgc ccg cac gcc	883																			

Gly Pro Ala Gly Asp Leu Tyr Ile Glu Val Met Val Arg Pro His Ala
 250 255 260
 atc ttc acc cgc gat ggc gac gat ctg cac gcc agc atc aag gtt cca 931
 Ile Phe Thr Arg Asp Gly Asp Asp Leu His Ala Ser Ile Lys Val Pro
 265 270 275
 atg ttc gat gca gcg ctt ggc acc gaa ttg gac gtg gaa tcc ctc acc 979
 Met Phe Asp Ala Ala Leu Gly Thr Glu Leu Asp Val Glu Ser Leu Thr
 280 285 290
 ggc gaa gag gtg aaa att acc atc cct gca ggt act cag ccc aac gat 1027
 Gly Glu Glu Val Lys Ile Thr Ile Pro Ala Gly Thr Gln Pro Asn Asp
 295 300 305
 gtg atc acc ttg gat ggt gaa ggc atg ccg aag ctg cgc gca gaa ggc 1075
 Val Ile Thr Leu Asp Gly Glu Gly Met Pro Lys Leu Arg Ala Glu Gly
 310 315 320 325
 cac ggc aac ctc atg gcg cat gtc gat cta ttt gtg cca acc gat ttg 1123
 His Gly Asn Leu Met Ala His Val Asp Leu Phe Val Pro Thr Asp Leu
 330 335 340
 gat gac cgc acc cgc gaa ttg ctt gaa gaa atc cgc aac cat cgc agc 1171
 Asp Asp Arg Thr Arg Glu Leu Leu Glu Glu Ile Arg Asn His Arg Ser
 345 350 355
 gac aac gct tcc gtg cat cgc gaa ggc gga gaa gaa tcc ggt ttc ttt 1219
 Asp Asn Ala Ser Val His Arg Glu Gly Gly Glu Glu Ser Gly Phe Phe
 360 365 370
 gac aag ctc cga aac aag ttc cgc aaa taatgtcact gccagtattt 1266
 Asp Lys Leu Arg Asn Lys Phe Arg Lys
 375 380
 atctctgatt 1276

<210> 14

<211> 382

<212> PRT

<213> Corynebacterium glutamicum

<400> 14

Val Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Ile Leu Gly Val Asp Arg Asn Ala Thr
 1 5 10 15

Glu Ser Glu Ile Lys Lys Ala Tyr Arg Lys Leu Ala Arg Lys Tyr His
 20 25 30

Pro Asp Val Asn Pro Gly Glu Glu Ala Ala Glu Lys Phe Arg Glu Ala
 35 40 45

Ser Val Ala His Glu Val Leu Thr Asp Pro Asp Lys Arg Arg Ile Val
 50 55 60

Asp Met Gly Gly Asp Pro Met Glu Gln Gly Gly Gly Ala Gly Ala Gly
 65 70 75 80

Gly Phe Gly Gly Gly Phe Gly Gly Ser Gly Gly Leu Gly Asp Ile Phe
 85 90 95

Asp Ala Phe Phe Gly Gly Gly Ala Gly Gly Ser Arg Gly Pro Arg Ser

100					105					110					
Arg	Val	Gln	Pro	Gly	Ser	Asp	Thr	Leu	Trp	Arg	Thr	Ser	Ile	Thr	Leu
		115					120					125			
Glu	Glu	Ala	Tyr	Lys	Gly	Ala	Lys	Lys	Asp	Leu	Thr	Leu	Asp	Thr	Ala
		130				135					140				
Val	Leu	Cys	Thr	Lys	Cys	His	Gly	Ser	Gly	Ser	Ala	Ser	Asp	Lys	Lys
		145				150					155				160
Pro	Val	Thr	Cys	Gly	Thr	Cys	Asn	Gly	Ala	Gly	Glu	Ile	Gln	Glu	Val
				165					170					175	
Gln	Arg	Ser	Phe	Leu	Gly	Asn	Val	Met	Thr	Ser	Arg	Pro	Cys	His	Thr
			180					185					190		
Cys	Asp	Gly	Thr	Gly	Glu	Ile	Ile	Pro	Asp	Pro	Cys	Thr	Glu	Cys	Ala
		195					200					205			
Gly	Asp	Gly	Arg	Val	Arg	Ala	Arg	Arg	Asp	Ile	Val	Ala	Asn	Ile	Pro
		210				215					220				
Ala	Gly	Ile	Gln	Ser	Gly	Met	Arg	Ile	Arg	Met	Ala	Gly	Gln	Gly	Glu
		225				230					235				240
Val	Gly	Ala	Gly	Gly	Gly	Pro	Ala	Gly	Asp	Leu	Tyr	Ile	Glu	Val	Met
				245					250					255	
Val	Arg	Pro	His	Ala	Ile	Phe	Thr	Arg	Asp	Gly	Asp	Asp	Leu	His	Ala
			260					265					270		
Ser	Ile	Lys	Val	Pro	Met	Phe	Asp	Ala	Ala	Leu	Gly	Thr	Glu	Leu	Asp
		275					280					285			
Val	Glu	Ser	Leu	Thr	Gly	Glu	Glu	Val	Lys	Ile	Thr	Ile	Pro	Ala	Gly
		290				295					300				
Thr	Gln	Pro	Asn	Asp	Val	Ile	Thr	Leu	Asp	Gly	Glu	Gly	Met	Pro	Lys
		305				310					315				320
Leu	Arg	Ala	Glu	Gly	His	Gly	Asn	Leu	Met	Ala	His	Val	Asp	Leu	Phe
				325					330					335	
Val	Pro	Thr	Asp	Leu	Asp	Asp	Arg	Thr	Arg	Glu	Leu	Leu	Glu	Glu	Ile
			340					345					350		
Arg	Asn	His	Arg	Ser	Asp	Asn	Ala	Ser	Val	His	Arg	Glu	Gly	Gly	Glu
		355					360					365			
Glu	Ser	Gly	Phe	Phe	Asp	Lys	Leu	Arg	Asn	Lys	Phe	Arg	Lys		
		370				375					380				

<210> 15

<211> 1474

<212> DNA

<213> Corynebacterium glutamicum

<220>

<221> CDS

<222> (101)..(1444)

<223> RXA01054

<400> 15

```

ttccggaggc gtgaatggtt gacatatggc caaccctagg gggatggcct gtgtgttcac 60
tgtagggttt cctcaaaatc tttaacgaac aacgaagagc ttg ccc gag agt atc 115
                                   Leu Pro Glu Ser Ile
                                   1           5

ttg ggt cgc atg gac aca aaa tta ggc gct gaa ttg ggt act gaa ttt 163
Leu Gly Arg Met Asp Thr Lys Leu Gly Ala Glu Leu Gly Thr Glu Phe
                                   10           15           20

gat ctc att gtt gtt ggt ttc ggc aaa gca ggc aag act atc gcg atg 211
Asp Leu Ile Val Val Gly Phe Gly Lys Ala Gly Lys Thr Ile Ala Met
                                   25           30           35

aaa cgc tcg gca gcg ggg gat aag gtc gca ctg atc gag cag agt cca 259
Lys Arg Ser Ala Ala Gly Asp Lys Val Ala Leu Ile Glu Gln Ser Pro
                                   40           45           50

cag atg tat ggc ggt acc tgc atc aat gta ggt tgc atc ccc acg aag 307
Gln Met Tyr Gly Gly Thr Cys Ile Asn Val Gly Cys Ile Pro Thr Lys
                                   55           60           65

aag ttg ttg ttt gag act gca acg ggc aag gat ttc ccg gat gcg gtt 355
Lys Leu Leu Phe Glu Thr Ala Thr Gly Lys Asp Phe Pro Asp Ala Val
                                   70           75           80           85

gtg gcg cgt gat cag ttg att ggc aag ctg aat gcc aag aat ctt gcg 403
Val Ala Arg Asp Gln Leu Ile Gly Lys Leu Asn Ala Lys Asn Leu Ala
                                   90           95           100

atg gcc aca gac aag ggt gtc acc gtc att gat gga aaa gct acg ttt 451
Met Ala Thr Asp Lys Gly Val Thr Val Ile Asp Gly Lys Ala Thr Phe
                                   105           110           115

aca gct agc cac gaa atc aca gta act tca ggt agt gac act ctt gtg 499
Thr Ala Ser His Glu Ile Thr Val Thr Ser Gly Ser Asp Thr Leu Val
                                   120           125           130

ctg tat gcg cca acg att gtg atc aac acg ggc tcc acg ccg gtc atc 547
Leu Tyr Ala Pro Thr Ile Val Ile Asn Thr Gly Ser Thr Pro Val Ile
                                   135           140           145

ccc aat gtc cca ggc acc gac aat ccg cat gtt ttt gat tcc act ggc 595
Pro Asn Val Pro Gly Thr Asp Asn Pro His Val Phe Asp Ser Thr Gly
                                   150           155           160           165

att cag cac att tcg ccc ctg ccg aag cac ctc gcg atc atc ggc ggt 643
Ile Gln His Ile Ser Pro Leu Pro Lys His Leu Ala Ile Ile Gly Gly
                                   170           175           180

ggc ccc atc ggt ttg gaa ttt gcc acg ctt ttc agt gga caa ggc tcc 691
Gly Pro Ile Gly Leu Glu Phe Ala Thr Leu Phe Ser Gly Gln Gly Ser
                                   185           190           195

aaa gtc acc atc atc gac cgt ggt gaa ttg ccg ctg aaa aat ttc gac 739
Lys Val Thr Ile Ile Asp Arg Gly Glu Leu Pro Leu Lys Asn Phe Asp
                                   200           205           210

agg gaa gta gcg gag ctg gcc aaa acc gac ctg gag gcc cgc gga atc 787
Arg Glu Val Ala Glu Leu Ala Lys Thr Asp Leu Glu Ala Arg Gly Ile
                                   215           220           225

acc ttc ctc aac aac gct gaa ctc acc gga ttc agc ggt gac ctc acc 835

```

Thr	Phe	Leu	Asn	Asn	Ala	Glu	Leu	Thr	Gly	Phe	Ser	Gly	Asp	Leu	Thr		
230					235					240					245		
atc	gcg	ctc	aaa	gac	cac	gac	ctc	ctc	gcc	gac	gcc	gca	ctt	ctt	gcc	883	
Ile	Ala	Leu	Lys	Asp	His	Asp	Leu	Leu	Ala	Asp	Ala	Ala	Leu	Leu	Ala		
				250					255					260			
atc	ggc	cga	cgc	ccg	gcc	acc	gac	ggg	ctc	ggc	ctt	gaa	cag	gcg	ggc	931	
Ile	Gly	Arg	Arg	Pro	Ala	Thr	Asp	Gly	Leu	Gly	Leu	Glu	Gln	Ala	Gly		
				265				270					275				
atc	aaa	aca	ggc	acg	cgt	ggg	gag	gtg	ctt	gtc	gac	gcc	cac	ctc	cgg	979	
Ile	Lys	Thr	Gly	Thr	Arg	Gly	Glu	Val	Leu	Val	Asp	Ala	His	Leu	Arg		
		280					285					290					
acc	aac	atc	gac	ggc	atc	ttc	gct	gta	ggg	gat	gtc	aat	ggc	ggc	ccg	1027	
Thr	Asn	Ile	Asp	Gly	Ile	Phe	Ala	Val	Gly	Asp	Val	Asn	Gly	Gly	Pro		
	295					300					305						
cag	ttt	acc	tac	gtg	tcc	tac	gat	gac	cac	cgc	att	gtg	ctg	gat	caa	1075	
Gln	Phe	Thr	Tyr	Val	Ser	Tyr	Asp	Asp	His	Arg	Ile	Val	Leu	Asp	Gln		
310					315					320					325		
cta	gcc	gga	aca	ggg	aag	aaa	tcc	act	gca	cac	cga	ctg	atc	ccc	acc	1123	
Leu	Ala	Gly	Thr	Gly	Lys	Lys	Ser	Thr	Ala	His	Arg	Leu	Ile	Pro	Thr		
				330					335					340			
acc	acg	ttc	atc	gaa	ccg	ccg	tta	tcc	acc	atc	ggg	gac	aac	act	gaa	1171	
Thr	Thr	Phe	Ile	Glu	Pro	Pro	Leu	Ser	Thr	Ile	Gly	Asp	Asn	Thr	Glu		
			345					350					355				
ggg	gaa	aat	gtg	gtg	gtg	aaa	aag	gcc	ttg	att	gca	gat	atg	ccg	atc	1219	
Gly	Glu	Asn	Val	Val	Val	Lys	Lys	Ala	Leu	Ile	Ala	Asp	Met	Pro	Ile		
		360					365					370					
gtt	ccc	cga	cca	gag	att	att	aac	caa	cct	cac	ggg	atg	gtg	aag	ttt	1267	
Val	Pro	Arg	Pro	Glu	Ile	Ile	Asn	Gln	Pro	His	Gly	Met	Val	Lys	Phe		
	375					380					385						
ttc	gtc	gac	aag	caa	tct	gat	gcg	ctg	ctc	ggc	gcg	acc	ttg	tac	tgc	1315	
Phe	Val	Asp	Lys	Gln	Ser	Asp	Ala	Leu	Leu	Gly	Ala	Thr	Leu	Tyr	Cys		
390					395					400					405		
gcc	gac	tcc	cag	gag	ctc	atc	aac	acc	gtg	gcg	ctt	gcc	atg	cgg	cat	1363	
Ala	Asp	Ser	Gln	Glu	Leu	Ile	Asn	Thr	Val	Ala	Leu	Ala	Met	Arg	His		
				410					415					420			
ggc	gtc	acc	gcc	tcc	gag	ctt	ggc	gac	ggc	atc	tac	acc	cac	ccc	gcc	1411	
Gly	Val	Thr	Ala	Ser	Glu	Leu	Gly	Asp	Gly	Ile	Tyr	Thr	His	Pro	Ala		
			425					430					435				
acc	tcg	gag	atc	ttc	aac	caa	tta	ttg	ggc	agt	taacgcagcg	gatcgaacgg	1464				
Thr	Ser	Glu	Ile	Phe	Asn	Gln	Leu	Leu	Gly	Ser							
		440				445											
cttgatgatc																1474	

<210> 16

<211> 448

<212> PRT

<213> Corynebacterium glutamicum

<400> 16

Leu Pro Glu Ser Ile Leu Gly Arg Met Asp Thr Lys Leu Gly Ala Glu
 1 5 10 15
 Leu Gly Thr Glu Phe Asp Leu Ile Val Val Gly Phe Gly Lys Ala Gly
 20 25 30
 Lys Thr Ile Ala Met Lys Arg Ser Ala Ala Gly Asp Lys Val Ala Leu
 35 40 45
 Ile Glu Gln Ser Pro Gln Met Tyr Gly Gly Thr Cys Ile Asn Val Gly
 50 55 60
 Cys Ile Pro Thr Lys Lys Leu Leu Phe Glu Thr Ala Thr Gly Lys Asp
 65 70 75 80
 Phe Pro Asp Ala Val Val Ala Arg Asp Gln Leu Ile Gly Lys Leu Asn
 85 90 95
 Ala Lys Asn Leu Ala Met Ala Thr Asp Lys Gly Val Thr Val Ile Asp
 100 105 110
 Gly Lys Ala Thr Phe Thr Ala Ser His Glu Ile Thr Val Thr Ser Gly
 115 120 125
 Ser Asp Thr Leu Val Leu Tyr Ala Pro Thr Ile Val Ile Asn Thr Gly
 130 135 140
 Ser Thr Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Gly Thr Asp Asn Pro His Val
 145 150 155 160
 Phe Asp Ser Thr Gly Ile Gln His Ile Ser Pro Leu Pro Lys His Leu
 165 170 175
 Ala Ile Ile Gly Gly Gly Pro Ile Gly Leu Glu Phe Ala Thr Leu Phe
 180 185 190
 Ser Gly Gln Gly Ser Lys Val Thr Ile Ile Asp Arg Gly Glu Leu Pro
 195 200 205
 Leu Lys Asn Phe Asp Arg Glu Val Ala Glu Leu Ala Lys Thr Asp Leu
 210 215 220
 Glu Ala Arg Gly Ile Thr Phe Leu Asn Asn Ala Glu Leu Thr Gly Phe
 225 230 235 240
 Ser Gly Asp Leu Thr Ile Ala Leu Lys Asp His Asp Leu Leu Ala Asp
 245 250 255
 Ala Ala Leu Leu Ala Ile Gly Arg Arg Pro Ala Thr Asp Gly Leu Gly
 260 265 270
 Leu Glu Gln Ala Gly Ile Lys Thr Gly Thr Arg Gly Glu Val Leu Val
 275 280 285
 Asp Ala His Leu Arg Thr Asn Ile Asp Gly Ile Phe Ala Val Gly Asp
 290 295 300
 Val Asn Gly Gly Pro Gln Phe Thr Tyr Val Ser Tyr Asp Asp His Arg
 305 310 315 320
 Ile Val Leu Asp Gln Leu Ala Gly Thr Gly Lys Lys Ser Thr Ala His
 325 330 335
 Arg Leu Ile Pro Thr Thr Thr Phe Ile Glu Pro Pro Leu Ser Thr Ile

340	345	350
Gly Asp Asn Thr Glu Gly Glu Asn Val Val Val Lys Lys Ala Leu Ile 355 360 365		
Ala Asp Met Pro Ile Val Pro Arg Pro Glu Ile Ile Asn Gln Pro His 370 375 380		
Gly Met Val Lys Phe Phe Val Asp Lys Gln Ser Asp Ala Leu Leu Gly 385 390 395 400		
Ala Thr Leu Tyr Cys Ala Asp Ser Gln Glu Leu Ile Asn Thr Val Ala 405 410 415		
Leu Ala Met Arg His Gly Val Thr Ala Ser Glu Leu Gly Asp Gly Ile 420 425 430		
Tyr Thr His Pro Ala Thr Ser Glu Ile Phe Asn Gln Leu Leu Gly Ser 435 440 445		

<210> 17
 <211> 1582
 <212> DNA
 <213> Corynebacterium glutamicum

<220>
 <221> CDS
 <222> (101)..(1552)
 <223> RXA01345

<400> 17
 cataacctca ttgaacatgc aaaactaatg cttttggggg gtatgcataa attcgtttcg 60
 ttccactgca cagccccgaaa atgctgctag ggtcaagttc atg cgt ttt gga ctt 115
 Met Arg Phe Gly Leu
 1 5
 gac ttg gga act acc cgc aca atc gcg gcc gcc gtg gac cgc gga aac 163
 Asp Leu Gly Thr Thr Arg Thr Ile Ala Ala Val Asp Arg Gly Asn
 10 15 20
 tat ccc atc gtc act gtg gaa gat tct tta ggc gac acc cac gat ttc 211
 Tyr Pro Ile Val Thr Val Glu Asp Ser Leu Gly Asp Thr His Asp Phe
 25 30 35
 att cca tct gtg gtg gcc ctc aag gca gat agg att gtc gcg ggt tgg 259
 Ile Pro Ser Val Val Ala Leu Lys Ala Asp Arg Ile Val Ala Gly Trp
 40 45 50
 gat gct att gag gtt ggg cag gac cac cct tcc ttc gta cgt tct ttc 307
 Asp Ala Ile Glu Val Gly Gln Asp His Pro Ser Phe Val Arg Ser Phe
 55 60 65
 aaa cgc cta ctc tct gaa ccc aat gtc acg gaa gcc acc ccg gtc tac 355
 Lys Arg Leu Leu Ser Glu Pro Asn Val Thr Glu Ala Thr Pro Val Tyr
 70 75 80 85
 ttg ggc gat cat gta cac cct ttg ggc gcc gtc ctg gag gct ttt gcg 403
 Leu Gly Asp His Val His Pro Leu Gly Ala Val Leu Glu Ala Phe Ala
 90 95 100

gaa aac gtg gtc act gcg ctg cgt gca ttt cag acg caa ttg gga gat	451
Glu Asn Val Val Thr Ala Leu Arg Ala Phe Gln Thr Gln Leu Gly Asp	
105 110 115	
acc tcc ccg atc gaa gta gtc att ggt gtg ccc gcc aac tcc cac agc	499
Thr Ser Pro Ile Glu Val Val Ile Gly Val Pro Ala Asn Ser His Ser	
120 125 130	
gcc cag cga ctg ctc acc atg tcc gcc ttc agc gcc aca ggc atc acc	547
Ala Gln Arg Leu Leu Thr Met Ser Ala Phe Ser Ala Thr Gly Ile Thr	
135 140 145	
gtt gtc ggt ttg gtc aat gag ccc agc gcc gca gct ttc gag tac acc	595
Val Val Gly Leu Val Asn Glu Pro Ser Ala Ala Ala Phe Glu Tyr Thr	
150 155 160 165	
cac cgc cac gcc cgc acc tta aac tcc aag cgc caa gcc atc gtg gtt	643
His Arg His Ala Arg Thr Leu Asn Ser Lys Arg Gln Ala Ile Val Val	
170 175 180	
tat gat ttg gga ggc gga aca ttc gac tcc tcg ctc atc cgc atc gac	691
Tyr Asp Leu Gly Gly Gly Thr Phe Asp Ser Ser Leu Ile Arg Ile Asp	
185 190 195	
ggc acc cac cac gag gtt gtg tcc tcc att ggc att tca cgc ctt ggt	739
Gly Thr His His Glu Val Val Ser Ser Ile Gly Ile Ser Arg Leu Gly	
200 205 210	
ggc gat gat ttc gat gaa atc ctc ctc caa tgc gcg ctc aag gcc gca	787
Gly Asp Asp Phe Asp Glu Ile Leu Leu Gln Cys Ala Leu Lys Ala Ala	
215 220 225	
ggc aga cag cac gat gcg ttt ggc aag cgt gct aaa aac acg ctt ctc	835
Gly Arg Gln His Asp Ala Phe Gly Lys Arg Ala Lys Asn Thr Leu Leu	
230 235 240 245	
gac gaa tcc cgc aac gcg aag gaa gct ctt gtt ccg caa tcc cgt cgc	883
Asp Glu Ser Arg Asn Ala Lys Glu Ala Leu Val Pro Gln Ser Arg Arg	
250 255 260	
ttg gtt cta gaa att ggc gac gac gac atc acc gtt cca gtg aac aag	931
Leu Val Leu Glu Ile Gly Asp Asp Asp Ile Thr Val Pro Val Asn Lys	
265 270 275	
ttc tac gag gct gcc act ccc ctg gtg gaa aaa tcc ttg tcc atc atg	979
Phe Tyr Glu Ala Ala Thr Pro Leu Val Glu Lys Ser Leu Ser Ile Met	
280 285 290	
gaa ccc ctc atc ggc gtc gat gat ctt aaa gat tcc gac atc gca ggc	1027
Glu Pro Leu Ile Gly Val Asp Asp Leu Lys Asp Ser Asp Ile Ala Gly	
295 300 305	
atc tac ctt gtt ggt gga gga tcc tcg ctc cca ctc gtt tcc agg ttg	1075
Ile Tyr Leu Val Gly Gly Gly Ser Ser Leu Pro Leu Val Ser Arg Leu	
310 315 320 325	
ctc cgc gag cgt ttc ggc cgc cgt gtc cac cgc tcc cca ttc ccc tca	1123
Leu Arg Glu Arg Phe Gly Arg Arg Val His Arg Ser Pro Phe Pro Ser	
330 335 340	
ggg tcc act gcg gtg ggt ctg gcc atc gcg gct gac cct tcc tct ggt	1171
Gly Ser Thr Ala Val Gly Leu Ala Ile Ala Ala Asp Pro Ser Ser Gly	
345 350 355	

```

ttc cac cta agg gac cgc gtt gcg cga ggc atc ggt gtg ttc cgt gag 1219
Phe His Leu Arg Asp Arg Val Ala Arg Gly Ile Gly Val Phe Arg Glu
      360                      365                      370

cac gat tct ggt cgt gcc gtg agc ttt gac ccg ctg atc gcc ccg gac 1267
His Asp Ser Gly Arg Ala Val Ser Phe Asp Pro Leu Ile Ala Pro Asp
      375                      380                      385

acc gat tct gcg acc gtg gcg aaa cga tgc tac aag gcg gtg cac aac 1315
Thr Asp Ser Ala Thr Val Ala Lys Arg Cys Tyr Lys Ala Val His Asn
      390                      395                      400                      405

att ggt tgg ttc agg ttc gtg gaa tac tcc acc gtg tcc gag gat ggc 1363
Ile Gly Trp Phe Arg Phe Val Glu Tyr Ser Thr Val Ser Glu Asp Gly
      410                      415                      420

agc ccc gga gat att tcc ctg ctc agt gaa atc aag att cct ttt gat 1411
Ser Pro Gly Asp Ile Ser Leu Leu Ser Glu Ile Lys Ile Pro Phe Asp
      425                      430                      435

agc tcc atc acc gat gtg gat gct acc gag att tca cgt ttc gat ggc 1459
Ser Ser Ile Thr Asp Val Asp Ala Thr Glu Ile Ser Arg Phe Asp Gly
      440                      445                      450

cca gaa gta gaa gaa acc atc aca gtc aat gac aac ggc gtg gct tcc 1507
Pro Glu Val Glu Glu Thr Ile Thr Val Asn Asp Asn Gly Val Ala Ser
      455                      460                      465

att tcc atc aag ata ctc ggc ggc gtt acc gtc gag cac aca att 1552
Ile Ser Ile Lys Ile Leu Gly Gly Val Thr Val Glu His Thr Ile
      470                      475                      480

tagttaccat tttggtgctg gtggagtcca 1582

```

<210> 18

<211> 484

<212> PRT

<213> *Corynebacterium glutamicum*

<400> 18

```

Met Arg Phe Gly Leu Asp Leu Gly Thr Thr Arg Thr Ile Ala Ala Ala
  1              5              10              15

Val Asp Arg Gly Asn Tyr Pro Ile Val Thr Val Glu Asp Ser Leu Gly
      20              25              30

Asp Thr His Asp Phe Ile Pro Ser Val Val Ala Leu Lys Ala Asp Arg
      35              40              45

Ile Val Ala Gly Trp Asp Ala Ile Glu Val Gly Gln Asp His Pro Ser
      50              55              60

Phe Val Arg Ser Phe Lys Arg Leu Leu Ser Glu Pro Asn Val Thr Glu
      65              70              75              80

Ala Thr Pro Val Tyr Leu Gly Asp His Val His Pro Leu Gly Ala Val
      85              90              95

Leu Glu Ala Phe Ala Glu Asn Val Val Thr Ala Leu Arg Ala Phe Gln
      100             105             110

Thr Gln Leu Gly Asp Thr Ser Pro Ile Glu Val Val Ile Gly Val Pro

```

115	120	125
Ala Asn Ser His Ser Ala Gln Arg Leu Leu Thr Met Ser Ala Phe Ser 130 135 140		
Ala Thr Gly Ile Thr Val Val Gly Leu Val Asn Glu Pro Ser Ala Ala 145 150 155 160		
Ala Phe Glu Tyr Thr His Arg His Ala Arg Thr Leu Asn Ser Lys Arg 165 170 175		
Gln Ala Ile Val Val Tyr Asp Leu Gly Gly Gly Thr Phe Asp Ser Ser 180 185 190		
Leu Ile Arg Ile Asp Gly Thr His His Glu Val Val Ser Ser Ile Gly 195 200 205		
Ile Ser Arg Leu Gly Gly Asp Asp Phe Asp Glu Ile Leu Leu Gln Cys 210 215 220		
Ala Leu Lys Ala Ala Gly Arg Gln His Asp Ala Phe Gly Lys Arg Ala 225 230 235 240		
Lys Asn Thr Leu Leu Asp Glu Ser Arg Asn Ala Lys Glu Ala Leu Val 245 250 255		
Pro Gln Ser Arg Arg Leu Val Leu Glu Ile Gly Asp Asp Asp Ile Thr 260 265 270		
Val Pro Val Asn Lys Phe Tyr Glu Ala Ala Thr Pro Leu Val Glu Lys 275 280 285		
Ser Leu Ser Ile Met Glu Pro Leu Ile Gly Val Asp Asp Leu Lys Asp 290 295 300		
Ser Asp Ile Ala Gly Ile Tyr Leu Val Gly Gly Gly Ser Ser Leu Pro 305 310 315 320		
Leu Val Ser Arg Leu Leu Arg Glu Arg Phe Gly Arg Arg Val His Arg 325 330 335		
Ser Pro Phe Pro Ser Gly Ser Thr Ala Val Gly Leu Ala Ile Ala Ala 340 345 350		
Asp Pro Ser Ser Gly Phe His Leu Arg Asp Arg Val Ala Arg Gly Ile 355 360 365		
Gly Val Phe Arg Glu His Asp Ser Gly Arg Ala Val Ser Phe Asp Pro 370 375 380		
Leu Ile Ala Pro Asp Thr Asp Ser Ala Thr Val Ala Lys Arg Cys Tyr 385 390 395 400		
Lys Ala Val His Asn Ile Gly Trp Phe Arg Phe Val Glu Tyr Ser Thr 405 410 415		
Val Ser Glu Asp Gly Ser Pro Gly Asp Ile Ser Leu Leu Ser Glu Ile 420 425 430		
Lys Ile Pro Phe Asp Ser Ser Ile Thr Asp Val Asp Ala Thr Glu Ile 435 440 445		
Ser Arg Phe Asp Gly Pro Glu Val Glu Glu Thr Ile Thr Val Asn Asp 450 455 460		

Asn Gly Val Ala Ser Ile Ser Ile Lys Ile Leu Gly Gly Val Thr Val
 465 470 475 480

Glu His Thr Ile

<210> 19

<211> 2056

<212> DNA

<213> Corynebacterium glutamicum

<220>

<221> CDS

<222> (101)..(2026)

<223> RXA01559

<400> 19

ctttctcgct cgtgtcgcac tcacccacgc cacctggcgt ggggtgagtgg cgcatggagt 60

gggtgggcgt cgacaagcgt ggttgtctgg ttgattggaa ttg aag gag act ttc 115
 Leu Lys Glu Thr Phe
 1 5

ttg gct cgg caa aaa aag agt gcc gct agc gcc tgg gaa cga tgg cca 163
 Leu Ala Arg Gln Lys Lys Ser Ala Ala Ser Ala Trp Glu Arg Trp Pro
 10 15 20

aaa cgc gca ata gcg ttg ttt gtg ctc atc gtc gtt ggt gtt tat gcg 211
 Lys Arg Ala Ile Ala Leu Phe Val Leu Ile Val Val Gly Val Tyr Ala
 25 30 35

ttg gtg ctg ttg aca ggc gat cgt tct gcc aca cca aaa ttg ggt att 259
 Leu Val Leu Leu Thr Gly Asp Arg Ser Ala Thr Pro Lys Leu Gly Ile
 40 45 50

gat ctg caa ggc gga acc cga gtg acc ctc gtg ccg cag ggg cag gat 307
 Asp Leu Gln Gly Gly Thr Arg Val Thr Leu Val Pro Gln Gly Gln Asp
 55 60 65

cca act cag gac cag ctg aat cag gca cgc acc att ctg gaa aac cgt 355
 Pro Thr Gln Asp Gln Leu Asn Gln Ala Arg Thr Ile Leu Glu Asn Arg
 70 75 80 85

gtg aac ggc atg ggc gtt tca ggt gca agc gtg gtc gct gac ggt aac 403
 Val Asn Gly Met Gly Val Ser Gly Ala Ser Val Val Ala Asp Gly Asn
 90 95 100

acg ctg gtg atc act gtt ccc ggg gaa aat acc gca cag gcg caa tcc 451
 Thr Leu Val Ile Thr Val Pro Gly Glu Asn Thr Ala Gln Ala Gln Ser
 105 110 115

cta gga cag acc tcc cag ctg ctg ttc cgt ccc gtt ggt cag gca gga 499
 Leu Gly Gln Thr Ser Gln Leu Leu Phe Arg Pro Val Gly Gln Ala Gly
 120 125 130

atg ccc gat atg acc acg ttg atg cca gag ctg gaa gag atg gcc aac 547
 Met Pro Asp Met Thr Thr Leu Met Pro Glu Leu Glu Glu Met Ala Asn
 135 140 145

agg tgg gtt gaa tac ggc gtc atc acc gaa gag cag gca aat gcc tcc 595
 Arg Trp Val Glu Tyr Gly Val Ile Thr Glu Glu Gln Ala Asn Ala Ser
 150 155 160 165

ttg gag gaa atg aac acc gct gtt gca tgc acc act gcg gtg gaa ggc	643
Leu Glu Glu Met Asn Thr Ala Val Ala Ser Thr Thr Ala Val Glu Gly	
170 175 180	
gaa gaa gca act gag cca gaa ccc gtc acc gtg tgc gcg acc cct atg	691
Glu Glu Ala Thr Glu Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Ala Thr Pro Met	
185 190 195	
gat gag cca gcc aac tcc att gag gca aca cag cga cgc cag gaa atc	739
Asp Glu Pro Ala Asn Ser Ile Glu Ala Thr Gln Arg Arg Gln Glu Ile	
200 205 210	
acg gac atg ctg cgc acc gac cgc cag tcc acc gat ccc act gtc cag	787
Thr Asp Met Leu Arg Thr Asp Arg Gln Ser Thr Asp Pro Thr Val Gln	
215 220 225	
atc gct gca agt tct ttg atg cag tgc acc act gat gag atg gat cct	835
Ile Ala Ala Ser Ser Leu Met Gln Cys Thr Thr Asp Glu Met Asp Pro	
230 235 240 245	
ttg gcc ggc acc gat gat cca cgc ctg cca ttg gtg gca tgt gat cca	883
Leu Ala Gly Thr Asp Asp Pro Arg Leu Pro Leu Val Ala Cys Asp Pro	
250 255 260	
gct gta ggt ggc gtg tat gta ctt gat cct gca cct ttg ctc aac ggc	931
Ala Val Gly Gly Val Tyr Val Leu Asp Pro Ala Pro Leu Leu Asn Gly	
265 270 275	
gaa acc gat gag gaa aat ggt gcg cgc cta acc ggt aat gag atc gat	979
Glu Thr Asp Glu Glu Asn Gly Ala Arg Leu Thr Gly Asn Glu Ile Asp	
280 285 290	
acc aac cgt ccc atc acc ggt gga ttc aac gcc cag tcc ggc cag atg	1027
Thr Asn Arg Pro Ile Thr Gly Gly Phe Asn Ala Gln Ser Gly Gln Met	
295 300 305	
gaa atc agc ttt gcc ttc aaa tcc ggc gat ggg gaa gaa ggc tct gca	1075
Glu Ile Ser Phe Ala Phe Lys Ser Gly Asp Gly Glu Glu Gly Ser Ala	
310 315 320 325	
act tgg tcc tct ctg acc agc cag tac ctg cag cag cag atc gcc atc	1123
Thr Trp Ser Ser Leu Thr Ser Gln Tyr Leu Gln Gln Gln Ile Ala Ile	
330 335 340	
acc ctg gac tct cag gtg att tct gca ccc gtg att cag tca gca acc	1171
Thr Leu Asp Ser Gln Val Ile Ser Ala Pro Val Ile Gln Ser Ala Thr	
345 350 355	
cct gtg ggt tct gca aca tcc atc acc ggt gac ttc act caa act gaa	1219
Pro Val Gly Ser Ala Thr Ser Ile Thr Gly Asp Phe Thr Gln Thr Glu	
360 365 370	
gcc caa gat ctg gcg aac aac ctg cgc tac ggt gca ttg ccc ctg agc	1267
Ala Gln Asp Leu Ala Asn Asn Leu Arg Tyr Gly Ala Leu Pro Leu Ser	
375 380 385	
ttc gca ggt gaa aac ggc gag cgc ggc gga act acc acc acc gtt ccg	1315
Phe Ala Gly Glu Asn Gly Glu Arg Gly Gly Thr Thr Thr Thr Val Pro	
390 395 400 405	
cca tca cta ggc gca gca tcc ttg aag gcc gga ctg atc gca ggc atc	1363
Pro Ser Leu Gly Ala Ala Ser Leu Lys Ala Gly Leu Ile Ala Gly Ile	
410 415 420	

```

gtc ggc atc gcg ctg gtc gcc atc ttc gtg ttc gcc tac tac cgc gtc 1411
Val Gly Ile Ala Leu Val Ala Ile Phe Val Phe Ala Tyr Tyr Arg Val
      425                      430                      435

ttc gga ttc gtt tcc ctg ttc acc ctg ttt gcc gca ggc gtg ttg gtc 1459
Phe Gly Phe Val Ser Leu Phe Thr Leu Phe Ala Ala Gly Val Leu Val
      440                      445                      450

tac ggc ctt ctg gta ctg ctg gga cgc tgg atc gga tat tcc cta gac 1507
Tyr Gly Leu Leu Val Leu Leu Gly Arg Trp Ile Gly Tyr Ser Leu Asp
      455                      460                      465

ctt gct ggt atc gcc ggt ttg atc atc ggt atc ggt acc acc gcc gac 1555
Leu Ala Gly Ile Ala Gly Leu Ile Ile Gly Ile Gly Thr Thr Ala Asp
      470                      475                      480                      485

tcc ttc gtg gtg ttc tat gag cgc atc aag gat gag atc cgt gaa gga 1603
Ser Phe Val Val Phe Tyr Glu Arg Ile Lys Asp Glu Ile Arg Glu Gly
      490                      495                      500

aga tcc ttt aga tct gca gta cct cgt gca tgg gaa agc gcc aag cgc 1651
Arg Ser Phe Arg Ser Ala Val Pro Arg Ala Trp Glu Ser Ala Lys Arg
      505                      510                      515

acc atc gtc aca ggc aac atg gtc act ttg ctc ggc gct atc gtg att 1699
Thr Ile Val Thr Gly Asn Met Val Thr Leu Leu Gly Ala Ile Val Ile
      520                      525                      530

tac ttg ctc gcg gtc ggc gaa gtc aag ggc ttt gcc ttc acc ctg ggt 1747
Tyr Leu Leu Ala Val Gly Glu Val Lys Gly Phe Ala Phe Thr Leu Gly
      535                      540                      545

ctg acc acc gta ttc gat ctc gtt gtc acc ttc ctg atc acg gca cca 1795
Leu Thr Thr Val Phe Asp Leu Val Val Thr Phe Leu Ile Thr Ala Pro
      550                      555                      560                      565

ctg gtt atc ctg gca tca cgc aac cca ttc ttt gcc aag tca tcg gtc 1843
Leu Val Ile Leu Ala Ser Arg Asn Pro Phe Phe Ala Lys Ser Ser Val
      570                      575                      580

aac ggc atg gga cga gtg atg aag ctc gtt gaa gaa cgc cgc gcc aac 1891
Asn Gly Met Gly Arg Val Met Lys Leu Val Glu Glu Arg Arg Ala Asn
      585                      590                      595

ggt gaa ttg gat gag cct gag tac ctg aaa aag atc cat gcc aag aat 1939
Gly Glu Leu Asp Glu Pro Glu Tyr Leu Lys Lys Ile His Ala Lys Asn
      600                      605                      610

gcg gca gct gat aag gct tcc act gac aat tct tcc act gac aat tct 1987
Ala Ala Ala Asp Lys Ala Ser Thr Asp Asn Ser Ser Thr Asp Asn Ser
      615                      620                      625

gaa gca cct ggc acc gat acg aac caa gag gag gag aag tagccatgac 2036
Glu Ala Pro Gly Thr Asp Thr Asn Gln Glu Glu Glu Lys
      630                      635                      640

tgattcccag actgaatcac 2056

```

<210> 20

<211> 642

<212> PRT

<213> Corynebacterium glutamicum

<400> 20

```

Leu Lys Glu Thr Phe Leu Ala Arg Gln Lys Lys Ser Ala Ala Ser Ala
 1           5           10           15

Trp Glu Arg Trp Pro Lys Arg Ala Ile Ala Leu Phe Val Leu Ile Val
      20           25           30

Val Gly Val Tyr Ala Leu Val Leu Leu Thr Gly Asp Arg Ser Ala Thr
      35           40           45

Pro Lys Leu Gly Ile Asp Leu Gln Gly Gly Thr Arg Val Thr Leu Val
      50           55           60

Pro Gln Gly Gln Asp Pro Thr Gln Asp Gln Leu Asn Gln Ala Arg Thr
      65           70           75           80

Ile Leu Glu Asn Arg Val Asn Gly Met Gly Val Ser Gly Ala Ser Val
      85           90           95

Val Ala Asp Gly Asn Thr Leu Val Ile Thr Val Pro Gly Glu Asn Thr
      100          105          110

Ala Gln Ala Gln Ser Leu Gly Gln Thr Ser Gln Leu Leu Phe Arg Pro
      115          120          125

Val Gly Gln Ala Gly Met Pro Asp Met Thr Thr Leu Met Pro Glu Leu
      130          135          140

Glu Glu Met Ala Asn Arg Trp Val Glu Tyr Gly Val Ile Thr Glu Glu
      145          150          155          160

Gln Ala Asn Ala Ser Leu Glu Glu Met Asn Thr Ala Val Ala Ser Thr
      165          170          175

Thr Ala Val Glu Gly Glu Glu Ala Thr Glu Pro Glu Pro Val Thr Val
      180          185          190

Ser Ala Thr Pro Met Asp Glu Pro Ala Asn Ser Ile Glu Ala Thr Gln
      195          200          205

Arg Arg Gln Glu Ile Thr Asp Met Leu Arg Thr Asp Arg Gln Ser Thr
      210          215          220

Asp Pro Thr Val Gln Ile Ala Ala Ser Ser Leu Met Gln Cys Thr Thr
      225          230          235          240

Asp Glu Met Asp Pro Leu Ala Gly Thr Asp Asp Pro Arg Leu Pro Leu
      245          250          255

Val Ala Cys Asp Pro Ala Val Gly Gly Val Tyr Val Leu Asp Pro Ala
      260          265          270

Pro Leu Leu Asn Gly Glu Thr Asp Glu Glu Asn Gly Ala Arg Leu Thr
      275          280          285

Gly Asn Glu Ile Asp Thr Asn Arg Pro Ile Thr Gly Gly Phe Asn Ala
      290          295          300

Gln Ser Gly Gln Met Glu Ile Ser Phe Ala Phe Lys Ser Gly Asp Gly
      305          310          315          320

Glu Glu Gly Ser Ala Thr Trp Ser Ser Leu Thr Ser Gln Tyr Leu Gln
      325          330          335

Gln Gln Ile Ala Ile Thr Leu Asp Ser Gln Val Ile Ser Ala Pro Val

```

340					345					350					
Ile	Gln	Ser	Ala	Thr	Pro	Val	Gly	Ser	Ala	Thr	Ser	Ile	Thr	Gly	Asp
355					360					365					
Phe	Thr	Gln	Thr	Glu	Ala	Gln	Asp	Leu	Ala	Asn	Asn	Leu	Arg	Tyr	Gly
370					375					380					
Ala	Leu	Pro	Leu	Ser	Phe	Ala	Gly	Glu	Asn	Gly	Glu	Arg	Gly	Gly	Thr
385					390					395					
Thr	Thr	Thr	Val	Pro	Pro	Ser	Leu	Gly	Ala	Ala	Ser	Leu	Lys	Ala	Gly
405					410					415					
Leu	Ile	Ala	Gly	Ile	Val	Gly	Ile	Ala	Leu	Val	Ala	Ile	Phe	Val	Phe
420					425					430					
Ala	Tyr	Tyr	Arg	Val	Phe	Gly	Phe	Val	Ser	Leu	Phe	Thr	Leu	Phe	Ala
435					440					445					
Ala	Gly	Val	Leu	Val	Tyr	Gly	Leu	Leu	Val	Leu	Leu	Gly	Arg	Trp	Ile
450					455					460					
Gly	Tyr	Ser	Leu	Asp	Leu	Ala	Gly	Ile	Ala	Gly	Leu	Ile	Ile	Gly	Ile
465					470					475					
Gly	Thr	Thr	Ala	Asp	Ser	Phe	Val	Val	Phe	Tyr	Glu	Arg	Ile	Lys	Asp
485					490					495					
Glu	Ile	Arg	Glu	Gly	Arg	Ser	Phe	Arg	Ser	Ala	Val	Pro	Arg	Ala	Trp
500					505					510					
Glu	Ser	Ala	Lys	Arg	Thr	Ile	Val	Thr	Gly	Asn	Met	Val	Thr	Leu	Leu
515					520					525					
Gly	Ala	Ile	Val	Ile	Tyr	Leu	Leu	Ala	Val	Gly	Glu	Val	Lys	Gly	Phe
530					535					540					
Ala	Phe	Thr	Leu	Gly	Leu	Thr	Thr	Val	Phe	Asp	Leu	Val	Val	Thr	Phe
545					550					555					
Leu	Ile	Thr	Ala	Pro	Leu	Val	Ile	Leu	Ala	Ser	Arg	Asn	Pro	Phe	Phe
565					570					575					
Ala	Lys	Ser	Ser	Val	Asn	Gly	Met	Gly	Arg	Val	Met	Lys	Leu	Val	Glu
580					585					590					
Glu	Arg	Arg	Ala	Asn	Gly	Glu	Leu	Asp	Glu	Pro	Glu	Tyr	Leu	Lys	Lys
595					600					605					
Ile	His	Ala	Lys	Asn	Ala	Ala	Ala	Asp	Lys	Ala	Ser	Thr	Asp	Asn	Ser
610					615					620					
Ser	Thr	Asp	Asn	Ser	Glu	Ala	Pro	Gly	Thr	Asp	Thr	Asn	Gln	Glu	Glu
625					630					635					
640															

Glu Lys

<210> 21

<211> 1579

<212> DNA

<213> Corynebacterium glutamicum

<220>

<221> CDS

<222> (101)..(1549)

<223> RXA01578

<400> 21

cgcggttggcg cttatgccgc cacgaggccg ggcgctcaag cctcctaccc caccctgacc 60

actgacctcc	cctcaaccac	tactgaaaa	gagaacactg	atg	tca	ctt	cct	gtt	115
				Met	Ser	Leu	Pro	Val	
				1				5	

cag	ccg	agt	aaa	acc	tcg	gcc	gcc	aca	gtc	ata	cca	ttg	atg	atc	gcc	163
Gln	Pro	Ser	Lys	Thr	Ser	Ala	Ala	Thr	Val	Ile	Pro	Leu	Met	Ile	Ala	
				10					15						20	

ctg	ctg	gtc	gcg	gta	ttc	gcc	ttc	cag	ctc	aac	gcc	tcc	atg	ctg	gcg	211
Leu	Leu	Val	Ala	Val	Phe	Ala	Phe	Gln	Leu	Asn	Ala	Ser	Met	Leu	Ala	
			25					30					35			

ccg	gca	ctg	gcc	acc	atg	gaa	act	gaa	ctt	aat	gca	aca	gct	gcc	caa	259
Pro	Ala	Leu	Ala	Thr	Met	Glu	Thr	Glu	Leu	Asn	Ala	Thr	Ala	Ala	Gln	
			40				45					50				

atc	ggc	atg	acg	cag	act	gct	ttc	ttc	acc	gcg	gcg	gcg	ctg	ttt	tcc	307
Ile	Gly	Met	Thr	Gln	Thr	Ala	Phe	Phe	Thr	Ala	Ala	Ala	Leu	Phe	Ser	
	55					60					65					

ctg	ttc	ctg	cca	cgt	tgg	ggc	gat	ctg	att	ggg	cgc	cgc	aaa	gtg	ctg	355
Leu	Phe	Leu	Pro	Arg	Trp	Gly	Asp	Leu	Ile	Gly	Arg	Arg	Lys	Val	Leu	
	70				75					80					85	

gtc	ggc	atg	atg	att	gtc	acc	ggg	att	gga	tgt	gtt	gtc	gct	gcc	ttt	403
Val	Gly	Met	Met	Ile	Val	Thr	Gly	Ile	Gly	Cys	Val	Val	Ala	Ala	Phe	
				90				95						100		

gct	ccg	aat	gtg	acc	atc	ctc	ttc	ctg	ggc	cgc	ctg	att	caa	ggg	gtt	451
Ala	Pro	Asn	Val	Thr	Ile	Leu	Phe	Leu	Gly	Arg	Leu	Ile	Gln	Gly	Val	
			105					110					115			

gct	ggc	cca	acc	gtg	cca	ctg	tgt	ctg	atc	att	ctg	cgc	cag	cag	gta	499
Ala	Gly	Pro	Thr	Val	Pro	Leu	Cys	Leu	Ile	Ile	Leu	Arg	Gln	Gln	Val	
			120				125					130				

acc	aat	gaa	aag	caa	tat	gcg	cta	ctt	ctc	gga	att	gtt	acc	tct	gtc	547
Thr	Asn	Glu	Lys	Gln	Tyr	Ala	Leu	Leu	Leu	Gly	Ile	Val	Thr	Ser	Val	
			135			140					145					

aac	ggg	ggg	atc	ggc	ggc	gtg	gac	gcg	ctt	gct	ggg	ggc	tgg	ttg	gct	595
Asn	Gly	Gly	Ile	Gly	Gly	Val	Asp	Ala	Leu	Ala	Gly	Gly	Trp	Leu	Ala	
	150				155					160					165	

gaa	aca	ctt	ggg	ttc	cgt	tcc	atc	ttc	tgg	gtc	atg	gct	gct	ttc	tgc	643
Glu	Thr	Leu	Gly	Phe	Arg	Ser	Ile	Phe	Trp	Val	Met	Ala	Ala	Phe	Cys	
				170					175						180	

gct	gtc	gct	gcc	ctc	gca	ctg	cct	ttc	agc	gtg	aag	gaa	tcc	acc	gct	691
Ala	Val	Ala	Ala	Leu	Ala	Leu	Pro	Phe	Ser	Val	Lys	Glu	Ser	Thr	Ala	
			185				190						195			

gaa	gaa	acc	ccg	aag	atg	gac	tgg	ctt	ggg	gtg	ctg	cca	ctg	gcg	gtg	739
Glu	Glu	Thr	Pro	Lys	Met	Asp	Trp	Leu	Gly	Val	Leu	Pro	Leu	Ala	Val	
			200				205						210			

tcc att gga tct ttg ctc atg gct ttc aac gag gcc ggc aaa ctc ggt	787
Ser Ile Gly Ser Leu Leu Met Ala Phe Asn Glu Ala Gly Lys Leu Gly	
215 220 225	
gcc gcg aac tgg att ctg gtg gtt gtg ctg ttc atc atc ggt atc gcc	835
Ala Ala Asn Trp Ile Leu Val Val Val Leu Phe Ile Ile Gly Ile Ala	
230 235 240 245	
gga gtc atc ttc ttc tac aac att gaa aag cgc gtt aag cac ccg ctg	883
Gly Val Ile Phe Phe Tyr Asn Ile Glu Lys Arg Val Lys His Pro Leu	
250 255 260	
gtc agt gtt gaa tac ctc ggt caa cga cgc acc tgg gca ttg ctg ctg	931
Val Ser Val Glu Tyr Leu Gly Gln Arg Arg Thr Trp Ala Leu Leu Leu	
265 270 275	
agc acc ctt ctc aca atg acc ggt gta ttc gcc gta atg aat ggt ctg	979
Ser Thr Leu Leu Thr Met Thr Gly Val Phe Ala Val Met Asn Gly Leu	
280 285 290	
ctg ccc aac ctt gcg cag gat gct gcc aac ggt gcc ggc atg tca gcg	1027
Leu Pro Asn Leu Ala Gln Asp Ala Ala Asn Gly Ala Gly Met Ser Ala	
295 300 305	
agc gtg gtg tcc tgg tgg aca ctt acc cca tat gcg ctg gct ggc ttg	1075
Ser Val Val Ser Trp Trp Thr Leu Thr Pro Tyr Ala Leu Ala Gly Leu	
310 315 320 325	
gta ttc ggt cca atc gcc gga att ctc gcc gga aaa ttt gga tac aag	1123
Val Phe Gly Pro Ile Ala Gly Ile Leu Ala Gly Lys Phe Gly Tyr Lys	
330 335 340	
atc gtc ctg caa att ggt atc gct gcc acc atc atc ggc gtt gcc gga	1171
Ile Val Leu Gln Ile Gly Ile Ala Ala Thr Ile Ile Gly Val Ala Gly	
345 350 355	
gcc acc ttc tta gtc gga agc acc tcg cat ctc gcg tac ctc ggc atc	1219
Ala Thr Phe Leu Val Gly Ser Thr Ser His Leu Ala Tyr Leu Gly Ile	
360 365 370	
tcc atc ttc gtg ggt att acc tat gca ggt att gcc aac atc atg ctc	1267
Ser Ile Phe Val Gly Ile Thr Tyr Ala Gly Ile Ala Asn Ile Met Leu	
375 380 385	
aac ggc ctg ggc atc gtg ctc tcc cct gct aac aac caa ggc tat ctg	1315
Asn Gly Leu Gly Ile Val Leu Ser Pro Ala Asn Asn Gln Gly Tyr Leu	
390 395 400 405	
cct ggc atg aac gca ggt gcc ttc aac cta ggt gca ggt att tcc ttc	1363
Pro Gly Met Asn Ala Gly Ala Phe Asn Leu Gly Ala Gly Ile Ser Phe	
410 415 420	
gcc atc ctc ttc gca gtt tcc acg gca ttc agt gac aac ggc gga gga	1411
Ala Ile Leu Phe Ala Val Ser Thr Ala Phe Ser Asp Asn Gly Gly Gly	
425 430 435	
tac gcc gca ggc atg tgg gct ggc gtg atc atc ttg gtc cta gcc ttc	1459
Tyr Ala Ala Gly Met Trp Ala Gly Val Ile Ile Leu Val Leu Ala Phe	
440 445 450	
ctc tgc tcc ctg ctg atc cca cgc cca gaa tca atc acc gat aca gtg	1507
Leu Cys Ser Leu Leu Ile Pro Arg Pro Glu Ser Ile Thr Asp Thr Val	
455 460 465	

gca gcc aaa gtc cag gct gaa gaa gcc gct caa gcc gcc agc
 Ala Ala Lys Val Gln Ala Glu Glu Ala Ala Gln Ala Ala Ser
 470 475 480

1549

taaatccaca aactgaacta aggagtttta

1579

<210> 22

<211> 483

<212> PRT

<213> Corynebacterium glutamicum

<400> 22

Met Ser Leu Pro Val Gln Pro Ser Lys Thr Ser Ala Ala Thr Val Ile
 1 5 10 15

Pro Leu Met Ile Ala Leu Leu Val Ala Val Phe Ala Phe Gln Leu Asn
 20 25 30

Ala Ser Met Leu Ala Pro Ala Leu Ala Thr Met Glu Thr Glu Leu Asn
 35 40 45

Ala Thr Ala Ala Gln Ile Gly Met Thr Gln Thr Ala Phe Phe Thr Ala
 50 55 60

Ala Ala Leu Phe Ser Leu Phe Leu Pro Arg Trp Gly Asp Leu Ile Gly
 65 70 75 80

Arg Arg Lys Val Leu Val Gly Met Met Ile Val Thr Gly Ile Gly Cys
 85 90 95

Val Val Ala Ala Phe Ala Pro Asn Val Thr Ile Leu Phe Leu Gly Arg
 100 105 110

Leu Ile Gln Gly Val Ala Gly Pro Thr Val Pro Leu Cys Leu Ile Ile
 115 120 125

Leu Arg Gln Gln Val Thr Asn Glu Lys Gln Tyr Ala Leu Leu Leu Gly
 130 135 140

Ile Val Thr Ser Val Asn Gly Gly Ile Gly Gly Val Asp Ala Leu Ala
 145 150 155 160

Gly Gly Trp Leu Ala Glu Thr Leu Gly Phe Arg Ser Ile Phe Trp Val
 165 170 175

Met Ala Ala Phe Cys Ala Val Ala Ala Leu Ala Leu Pro Phe Ser Val
 180 185 190

Lys Glu Ser Thr Ala Glu Glu Thr Pro Lys Met Asp Trp Leu Gly Val
 195 200 205

Leu Pro Leu Ala Val Ser Ile Gly Ser Leu Leu Met Ala Phe Asn Glu
 210 215 220

Ala Gly Lys Leu Gly Ala Ala Asn Trp Ile Leu Val Val Val Leu Phe
 225 230 235 240

Ile Ile Gly Ile Ala Gly Val Ile Phe Phe Tyr Asn Ile Glu Lys Arg
 245 250 255

Val Lys His Pro Leu Val Ser Val Glu Tyr Leu Gly Gln Arg Arg Thr
 260 265 270

Trp Ala Leu Leu Leu Ser Thr Leu Leu Thr Met Thr Gly Val Phe Ala
 275 280 285
 Val Met Asn Gly Leu Leu Pro Asn Leu Ala Gln Asp Ala Ala Asn Gly
 290 295 300
 Ala Gly Met Ser Ala Ser Val Val Ser Trp Trp Thr Leu Thr Pro Tyr
 305 310 315 320
 Ala Leu Ala Gly Leu Val Phe Gly Pro Ile Ala Gly Ile Leu Ala Gly
 325 330 335
 Lys Phe Gly Tyr Lys Ile Val Leu Gln Ile Gly Ile Ala Ala Thr Ile
 340 345 350
 Ile Gly Val Ala Gly Ala Thr Phe Leu Val Gly Ser Thr Ser His Leu
 355 360 365
 Ala Tyr Leu Gly Ile Ser Ile Phe Val Gly Ile Thr Tyr Ala Gly Ile
 370 375 380
 Ala Asn Ile Met Leu Asn Gly Leu Gly Ile Val Leu Ser Pro Ala Asn
 385 390 395 400
 Asn Gln Gly Tyr Leu Pro Gly Met Asn Ala Gly Ala Phe Asn Leu Gly
 405 410 415
 Ala Gly Ile Ser Phe Ala Ile Leu Phe Ala Val Ser Thr Ala Phe Ser
 420 425 430
 Asp Asn Gly Gly Gly Tyr Ala Ala Gly Met Trp Ala Gly Val Ile Ile
 435 440 445
 Leu Val Leu Ala Phe Leu Cys Ser Leu Leu Ile Pro Arg Pro Glu Ser
 450 455 460
 Ile Thr Asp Thr Val Ala Ala Lys Val Gln Ala Glu Glu Ala Ala Gln
 465 470 475 480
 Ala Ala Ser

<210> 23

<211> 1402

<212> DNA

<213> Corynebacterium glutamicum

<220>

<221> CDS

<222> (101)..(1372)

<223> RXA01936

<400> 23

gcgcggtgac accacagccg ttgtcagcgg cgcttggtct gtggaggatc gccgagggtta 60

ctaacaaata ggcccaacaa agaggtctaa gctctacctg gtg agt ttc cga gat 115
 Val Ser Phe Arg Asp
 1 5

att ttc gct gac acc aga ccg ctg aaa gaa ccg gcc ttc aaa cgc ctc 163
 Ile Phe Ala Asp Thr Arg Pro Leu Lys Glu Pro Ala Phe Lys Arg Leu
 10 15 20

tgg ctt ggc aat gtt gcc acc gtc att ggt gcc caa tta act gtt gtt 211

Trp Leu Gly Asn Val Ala Thr Val Ile Gly Ala Gln Leu Thr Val Val	
25 30 35	
gcc gtt ccg gtg cag att tac caa atg act ggg tcc tcc ggc tat gtg	259
Ala Val Pro Val Gln Ile Tyr Gln Met Thr Gly Ser Ser Gly Tyr Val	
40 45 50	
ggc ttg acc ggg ctt ttt ggc ctt att cct ttg gtt att ttt ggc ctt	307
Gly Leu Thr Gly Leu Phe Gly Leu Ile Pro Leu Val Ile Phe Gly Leu	
55 60 65	
tat ggt gga tcc att gcg gat gct ttt gat aaa cgc atc gtg ctg atc	355
Tyr Gly Gly Ser Ile Ala Asp Ala Phe Asp Lys Arg Ile Val Leu Ile	
70 75 80 85	
tgc acc acg atc ggc atg tgt gtc acc act gcc ggt ttt tgg gtg ctg	403
Cys Thr Thr Ile Gly Met Cys Val Thr Thr Ala Gly Phe Trp Val Leu	
90 95 100	
acc att tta ggc aat gag aat att tgg ctc ctg tta ata aac ttt tct	451
Thr Ile Leu Gly Asn Glu Asn Ile Trp Leu Leu Leu Ile Asn Phe Ser	
105 110 115	
tta cag cag gca ttt ttc gcg gtg aat caa ccc acc cga acg gcg atc	499
Leu Gln Gln Ala Phe Phe Ala Val Asn Gln Pro Thr Arg Thr Ala Ile	
120 125 130	
ctt cga agt att ttg ccg att gat caa tta gcg tcg gca aca tca ctg	547
Leu Arg Ser Ile Leu Pro Ile Asp Gln Leu Ala Ser Ala Thr Ser Leu	
135 140 145	
aat atg ctg ctc atg cag acc ggc gca atc gtt ggc ccg ctg atc gca	595
Asn Met Leu Leu Met Gln Thr Gly Ala Ile Val Gly Pro Leu Ile Ala	
150 155 160 165	
ggg ggc ttg att ccg ctg atc ggt ttc ggg tgg ctg tat ttc ctt gat	643
Gly Ala Leu Ile Pro Leu Ile Gly Phe Gly Trp Leu Tyr Phe Leu Asp	
170 175 180	
gtt gtc tcc atc atc ccc aca ctg tgg gct gta tgg tca ctg cct tcg	691
Val Val Ser Ile Ile Pro Thr Leu Trp Ala Val Trp Ser Leu Pro Ser	
185 190 195	
atc aag cca tcc ggc aag gtg atg aag gct ggt ttc gcc agt gtg gtg	739
Ile Lys Pro Ser Gly Lys Val Met Lys Ala Gly Phe Ala Ser Val Val	
200 205 210	
gat ggc ctg aag tat ttg gct ggc caa ccc gtg ttg ttg atg gtg atg	787
Asp Gly Leu Lys Tyr Leu Ala Gly Gln Pro Val Leu Leu Met Val Met	
215 220 225	
gtg ctg gat ctt atc gcc atg att ttc ggc atg cca cgt gcg ctt tac	835
Val Leu Asp Leu Ile Ala Met Ile Phe Gly Met Pro Arg Ala Leu Tyr	
230 235 240 245	
ccc gag atc gca gaa gtg aac ttc ggt ggg ggt gac gcc ggt gca acg	883
Pro Glu Ile Ala Glu Val Asn Phe Gly Gly Gly Asp Ala Gly Ala Thr	
250 255 260	
atg ctg gcg ttc atg tac tca tcc atg gct gtt ggc gca gtt ctt ggc	931
Met Leu Ala Phe Met Tyr Ser Ser Met Ala Val Gly Ala Val Leu Gly	
265 270 275	
ggc gtg ctg tct ggt tgg gtg gcc cgg att agc cgc cag ggt gtt gca	979

Gly Val Leu Ser Gly Trp Val Ala Arg Ile Ser Arg Gln Gly Val Ala
 280 285 290
 gtt tat tgg tgc atc atc gcc tgg ggc gca gcc gtt gct ttg ggt ggt 1027
 Val Tyr Trp Cys Ile Ile Ala Trp Gly Ala Ala Val Ala Leu Gly Gly
 295 300 305
 gtg gca att gtt gtc agc ccc ggc gcg gtg act gcg tgg gcg tgg atg 1075
 Val Ala Ile Val Val Ser Pro Gly Ala Val Thr Ala Trp Ala Trp Met
 310 315 320 325
 ttc atc atc atg atg gtc att ggt ggc atg gct gac atg ttc agc tcg 1123
 Phe Ile Ile Met Met Val Ile Gly Gly Met Ala Asp Met Phe Ser Ser
 330 335 340
 gca gtt cga aac gct att ttg cag cag tct gct gcg gaa cat gtg cag 1171
 Ala Val Arg Asn Ala Ile Leu Gln Gln Ser Ala Ala Glu His Val Gln
 345 350 355
 ggc cga atc caa ggt gtg tgg atc atc gtc gtg gtg ggt gga cct cgt 1219
 Gly Arg Ile Gln Gly Val Trp Ile Ile Val Val Val Gly Gly Pro Arg
 360 365 370
 tta gct gac gtc ctt cac ggt tgg gcc gct gag ccc ctc ggc gca ggt 1267
 Leu Ala Asp Val Leu His Gly Trp Ala Ala Glu Pro Leu Gly Ala Gly
 375 380 385
 tgg acg gta tta tgg ggc gga gta gcg gtg gtt gta ctc act gca att 1315
 Trp Thr Val Leu Trp Gly Gly Val Ala Val Val Val Leu Thr Ala Ile
 390 395 400 405
 tgt atg gtg gcg gtg cct aaa ttc tgg aaa tac gag aaa cca aaa att 1363
 Cys Met Val Ala Val Pro Lys Phe Trp Lys Tyr Glu Lys Pro Lys Ile
 410 415 420
 acc ggc atc taaatactta tccatgccca tttacagaca 1402
 Thr Gly Ile

<210> 24

<211> 424

<212> PRT

<213> Corynebacterium glutamicum

<400> 24

Val Ser Phe Arg Asp Ile Phe Ala Asp Thr Arg Pro Leu Lys Glu Pro
 1 5 10 15
 Ala Phe Lys Arg Leu Trp Leu Gly Asn Val Ala Thr Val Ile Gly Ala
 20 25 30
 Gln Leu Thr Val Val Ala Val Pro Val Gln Ile Tyr Gln Met Thr Gly
 35 40 45
 Ser Ser Gly Tyr Val Gly Leu Thr Gly Leu Phe Gly Leu Ile Pro Leu
 50 55 60
 Val Ile Phe Gly Leu Tyr Gly Gly Ser Ile Ala Asp Ala Phe Asp Lys
 65 70 75 80
 Arg Ile Val Leu Ile Cys Thr Thr Ile Gly Met Cys Val Thr Thr Ala

85								90				95			
Gly	Phe	Trp	Val	Leu	Thr	Ile	Leu	Gly	Asn	Glu	Asn	Ile	Trp	Leu	Leu
100								105				110			
Leu	Ile	Asn	Phe	Ser	Leu	Gln	Gln	Ala	Phe	Phe	Ala	Val	Asn	Gln	Pro
115								120				125			
Thr	Arg	Thr	Ala	Ile	Leu	Arg	Ser	Ile	Leu	Pro	Ile	Asp	Gln	Leu	Ala
130								135				140			
Ser	Ala	Thr	Ser	Leu	Asn	Met	Leu	Leu	Met	Gln	Thr	Gly	Ala	Ile	Val
145								150				155			
Gly	Pro	Leu	Ile	Ala	Gly	Ala	Leu	Ile	Pro	Leu	Ile	Gly	Phe	Gly	Trp
165								170				175			
Leu	Tyr	Phe	Leu	Asp	Val	Val	Ser	Ile	Ile	Pro	Thr	Leu	Trp	Ala	Val
180								185				190			
Trp	Ser	Leu	Pro	Ser	Ile	Lys	Pro	Ser	Gly	Lys	Val	Met	Lys	Ala	Gly
195								200				205			
Phe	Ala	Ser	Val	Val	Asp	Gly	Leu	Lys	Tyr	Leu	Ala	Gly	Gln	Pro	Val
210								215				220			
Leu	Leu	Met	Val	Met	Val	Leu	Asp	Leu	Ile	Ala	Met	Ile	Phe	Gly	Met
225								230				235			
Pro	Arg	Ala	Leu	Tyr	Pro	Glu	Ile	Ala	Glu	Val	Asn	Phe	Gly	Gly	Gly
245								250				255			
Asp	Ala	Gly	Ala	Thr	Met	Leu	Ala	Phe	Met	Tyr	Ser	Ser	Met	Ala	Val
260								265				270			
Gly	Ala	Val	Leu	Gly	Gly	Val	Leu	Ser	Gly	Trp	Val	Ala	Arg	Ile	Ser
275								280				285			
Arg	Gln	Gly	Val	Ala	Val	Tyr	Trp	Cys	Ile	Ile	Ala	Trp	Gly	Ala	Ala
290								295				300			
Val	Ala	Leu	Gly	Gly	Val	Ala	Ile	Val	Val	Ser	Pro	Gly	Ala	Val	Thr
305								310				315			
Ala	Trp	Ala	Trp	Met	Phe	Ile	Ile	Met	Met	Val	Ile	Gly	Gly	Met	Ala
325								330				335			
Asp	Met	Phe	Ser	Ser	Ala	Val	Arg	Asn	Ala	Ile	Leu	Gln	Gln	Ser	Ala
340								345				350			
Ala	Glu	His	Val	Gln	Gly	Arg	Ile	Gln	Gly	Val	Trp	Ile	Ile	Val	Val
355								360				365			
Val	Gly	Gly	Pro	Arg	Leu	Ala	Asp	Val	Leu	His	Gly	Trp	Ala	Ala	Glu
370								375				380			
Pro	Leu	Gly	Ala	Gly	Trp	Thr	Val	Leu	Trp	Gly	Gly	Val	Ala	Val	Val
385								390				395			
Val	Leu	Thr	Ala	Ile	Cys	Met	Val	Ala	Val	Pro	Lys	Phe	Trp	Lys	Tyr
405								410				415			
Glu	Lys	Pro	Lys	Ile	Thr	Gly	Ile								
420															

185						190						195						
caa	ctg	gag	aat	ttt	gtt	cag	ggg	ctt	cgc	ggg	gga	gtc	gta	ctg	gtc	739		
Gln	Leu	Glu	Asn	Phe	Val	Gln	Gly	Leu	Arg	Gly	Gly	Val	Val	Leu	Val			
200						205						210						
agc	cat	gat	cgt	gag	ttt	ctt	tcc	agg	tgt	gtg	acc	act	gtg	ctg	gaa	787		
Ser	His	Asp	Arg	Glu	Phe	Leu	Ser	Arg	Cys	Val	Thr	Thr	Val	Leu	Glu			
215						220						225						
ctc	gat	ctg	cac	caa	aat	tcc	cac	cat	gtt	tat	ggc	ggg	gga	tat	gat	835		
Leu	Asp	Leu	His	Gln	Asn	Ser	His	His	Val	Tyr	Gly	Gly	Gly	Tyr	Asp			
230						235						240						245
tcc	tac	ctt	gag	gaa	cgc	gca	gtg	cta	cgc	cag	cac	gcc	cgt	gac	caa	883		
Ser	Tyr	Leu	Glu	Glu	Arg	Ala	Val	Leu	Arg	Gln	His	Ala	Arg	Asp	Gln			
250						255						260						
tat	gag	gaa	ttt	gcg	gaa	aag	aag	aag	gac	ctt	gtg	gca	cgt	gct	cga	931		
Tyr	Glu	Glu	Phe	Ala	Glu	Lys	Lys	Lys	Asp	Leu	Val	Ala	Arg	Ala	Arg			
265						270						275						
acg	cag	cgt	gaa	tgg	tct	agt	cac	ggg	gtc	cgc	aat	gct	att	aaa	cgt	979		
Thr	Gln	Arg	Glu	Trp	Ser	Ser	His	Gly	Val	Arg	Asn	Ala	Ile	Lys	Arg			
280						285						290						
gca	cct	gac	aac	gac	aaa	ctt	cgg	aag	aaa	gcc	gct	gcg	gaa	tcc	agt	1027		
Ala	Pro	Asp	Asn	Asp	Lys	Leu	Arg	Lys	Lys	Ala	Ala	Ala	Glu	Ser	Ser			
295						300						305						
gaa	aag	cag	gct	caa	aaa	gtc	cgc	cag	atg	gaa	agc	cgc	atc	gct	cgg	1075		
Glu	Lys	Gln	Ala	Gln	Lys	Val	Arg	Gln	Met	Glu	Ser	Arg	Ile	Ala	Arg			
310						315						320						325
tta	gaa	gaa	gtt	gaa	gag	cca	cgt	aaa	gaa	tgg	aaa	ctg	cag	ttc	agc	1123		
Leu	Glu	Glu	Val	Glu	Glu	Pro	Arg	Lys	Glu	Trp	Lys	Leu	Gln	Phe	Ser			
330						335						340						
gtc	ggg	aag	gcg	tcg	cgg	tca	agt	tct	gtt	gtt	tcc	acg	ttg	aat	gat	1171		
Val	Gly	Lys	Ala	Ser	Arg	Ser	Ser	Ser	Val	Val	Ser	Thr	Leu	Asn	Asp			
345						350						355						
gca	agc	ttc	acc	caa	ggc	gat	ttc	acc	ttg	gga	cca	gta	tcc	atc	caa	1219		
Ala	Ser	Phe	Thr	Gln	Gly	Asp	Phe	Thr	Leu	Gly	Pro	Val	Ser	Ile	Gln			
360						365						370						
gta	aat	gct	ggc	gat	cgc	att	ggc	atc	aca	gga	ccc	aac	ggg	gct	ggg	1267		
Val	Asn	Ala	Gly	Asp	Arg	Ile	Gly	Ile	Thr	Gly	Pro	Asn	Gly	Ala	Gly			
375						380						385						
aaa	tcc	aca	ttg	ctg	cgc	gga	cta	ttg	gga	aac	caa	gaa	ccc	acc	agc	1315		
Lys	Ser	Thr	Leu	Leu	Arg	Gly	Leu	Leu	Gly	Asn	Gln	Glu	Pro	Thr	Ser			
390						395						400						405
ggg	act	gcc	acg	atg	ggc	acg	agc	gtg	gcg	atc	gga	gaa	atc	gat	cag	1363		
Gly	Thr	Ala	Thr	Met	Gly	Thr	Ser	Val	Ala	Ile	Gly	Glu	Ile	Asp	Gln			
410						415						420						
gca	cga	gcg	tta	ctt	gat	cca	cag	ttg	cca	ctg	att	tct	gcg	ttt	gaa	1411		
Ala	Arg	Ala	Leu	Leu	Asp	Pro	Gln	Leu	Pro	Leu	Ile	Ser	Ala	Phe	Glu			
425						430						435						
aag	cat	gtt	cca	gac	tta	ccg	atc	agt	gag	gtg	cgc	aca	ctg	ctc	gcg	1459		

Lys His Val Pro Asp Leu Pro Ile Ser Glu Val Arg Thr Leu Leu Ala
 440 445 450
 aaa ttt ggg ctg aat gat aat cat gtg gaa cgg gac gtc gaa aag cta 1507
 Lys Phe Gly Leu Asn Asp Asn His Val Glu Arg Asp Val Glu Lys Leu
 455 460 465
 tct cct ggc gag cgc acg cgc gcc gga ctt gcg ctg cta cag gtg cgg 1555
 Ser Pro Gly Glu Arg Thr Arg Ala Gly Leu Ala Leu Leu Gln Val Arg
 470 475 480 485
 ggc gtc aac gtg ctt gtt ctt gat gag ccc acc aac cac ctt gac ctg 1603
 Gly Val Asn Val Leu Val Leu Asp Glu Pro Thr Asn His Leu Asp Leu
 490 495 500
 gag gcc atc gag caa ttg gag caa gcg ttg gcc tcg tat gat ggt gtg 1651
 Glu Ala Ile Glu Gln Leu Glu Gln Ala Leu Ala Ser Tyr Asp Gly Val
 505 510 515
 ttg ctg ctg gtc acg cac gat cgt cgc atg ttg gac gct gtg cag acc 1699
 Leu Leu Leu Val Thr His Asp Arg Arg Met Leu Asp Ala Val Gln Thr
 520 525 530
 aat cgt cgt tgg cat gtc gag gct ggc gaa gtt agg gag cta 1741
 Asn Arg Arg Trp His Val Glu Ala Gly Glu Val Arg Glu Leu
 535 540 545
 taaccgtttc cgtattgatg ccatggtgaa 1771

<210> 26

<211> 547

<212> PRT

<213> Corynebacterium glutamicum

<400> 26

Met Thr Glu Thr Leu Val Val Asn Gly Leu Ala Gly Gly Tyr Gly His
 1 5 10 15
 Arg Thr Leu Phe Asn Asp Val Asn Leu Thr Val Ala Ala Gly Asp Val
 20 25 30
 Val Gly Val Val Gly Val Asn Gly Ala Gly Lys Ser Thr Phe Leu Lys
 35 40 45
 Ile Leu Ala Gly Val Glu Lys Pro Leu Ala Gly Thr Ile Ala Leu Ser
 50 55 60
 Pro Ala Asp Ala Phe Val Gly Tyr Leu Pro Gln Glu His Thr Arg Thr
 65 70 75 80
 Ser Gly Glu Thr Ile Ala Val Tyr Ile Ala Arg Arg Thr Gly Cys Gln
 85 90 95
 Ala Ala Thr Thr Ala Met Asp Asp Thr Ala Glu Ala Phe Gly Ala Asp
 100 105 110
 Pro Asp Asn Ala Ala Leu Ala Asp Ala Tyr Ala Glu Ala Leu Asp Arg
 115 120 125
 Trp Met Ala Ser Gly Ala Ala Asp Leu Asp Glu Arg Ile Pro Ile Val
 130 135 140

Leu Ala Asp Leu Gly Phe Glu Leu Pro Thr Ser Thr Leu Met Glu Gly
 145 150 155 160
 Leu Ser Gly Gly Gln Ala Ala Arg Val Gly Leu Ala Ala Leu Leu Leu
 165 170 175
 Ser Arg Phe Asp Ile Val Leu Leu Asp Glu Pro Thr Asn Asp Leu Asp
 180 185 190
 Leu Asp Gly Leu Glu Gln Leu Glu Asn Phe Val Gln Gly Leu Arg Gly
 195 200 205
 Gly Val Val Leu Val Ser His Asp Arg Glu Phe Leu Ser Arg Cys Val
 210 215 220
 Thr Thr Val Leu Glu Leu Asp Leu His Gln Asn Ser His His Val Tyr
 225 230 235 240
 Gly Gly Gly Tyr Asp Ser Tyr Leu Glu Glu Arg Ala Val Leu Arg Gln
 245 250 255
 His Ala Arg Asp Gln Tyr Glu Glu Phe Ala Glu Lys Lys Lys Asp Leu
 260 265 270
 Val Ala Arg Ala Arg Thr Gln Arg Glu Trp Ser Ser His Gly Val Arg
 275 280 285
 Asn Ala Ile Lys Arg Ala Pro Asp Asn Asp Lys Leu Arg Lys Lys Ala
 290 295 300
 Ala Ala Glu Ser Ser Glu Lys Gln Ala Gln Lys Val Arg Gln Met Glu
 305 310 315 320
 Ser Arg Ile Ala Arg Leu Glu Glu Val Glu Glu Pro Arg Lys Glu Trp
 325 330 335
 Lys Leu Gln Phe Ser Val Gly Lys Ala Ser Arg Ser Ser Ser Val Val
 340 345 350
 Ser Thr Leu Asn Asp Ala Ser Phe Thr Gln Gly Asp Phe Thr Leu Gly
 355 360 365
 Pro Val Ser Ile Gln Val Asn Ala Gly Asp Arg Ile Gly Ile Thr Gly
 370 375 380
 Pro Asn Gly Ala Gly Lys Ser Thr Leu Leu Arg Gly Leu Leu Gly Asn
 385 390 395 400
 Gln Glu Pro Thr Ser Gly Thr Ala Thr Met Gly Thr Ser Val Ala Ile
 405 410 415
 Gly Glu Ile Asp Gln Ala Arg Ala Leu Leu Asp Pro Gln Leu Pro Leu
 420 425 430
 Ile Ser Ala Phe Glu Lys His Val Pro Asp Leu Pro Ile Ser Glu Val
 435 440 445
 Arg Thr Leu Leu Ala Lys Phe Gly Leu Asn Asp Asn His Val Glu Arg
 450 455 460
 Asp Val Glu Lys Leu Ser Pro Gly Glu Arg Thr Arg Ala Gly Leu Ala
 465 470 475 480
 Leu Leu Gln Val Arg Gly Val Asn Val Leu Val Leu Asp Glu Pro Thr

[illegible]

cga gga gtg aac att tct gat gca ttt ccg aaa ccg cta acc gat gat 547
 Arg Gly Val Asn Ile Ser Asp Ala Phe Pro Lys Pro Leu Thr Asp Asp
 135 140 145

 gtt att cgc gca tct gac tat gtc ata aca atg gga tgt gga gat gtg 595
 Val Ile Arg Ala Ser Asp Tyr Val Ile Thr Met Gly Cys Gly Asp Val
 150 155 160 165

 tgc cca atg tat cca gga aag cac tat ctt gat tgg gag ctc gct gat 643
 Cys Pro Met Tyr Pro Gly Lys His Tyr Leu Asp Trp Glu Leu Ala Asp
 170 175 180

 ccg tca gat gaa ggt gag gac aag ata cag gaa ata att gag gaa att 691
 Pro Ser Asp Glu Gly Glu Asp Lys Ile Gln Glu Ile Ile Glu Glu Ile
 185 190 195

 gac ggt cga atc cgc gag ctt tgg aaa agc att caa tta tcg caa aac 739
 Asp Gly Arg Ile Arg Glu Leu Trp Lys Ser Ile Gln Leu Ser Gln Asn
 200 205 210

 taggcagtc aaggtctggc acccccattg 769

<210> 28

<211> 213

<212> PRT

<213> *Corynebacterium glutamicum*

<400> 28

Met Thr Gly Gln Ala Ala Pro Asn Leu His Thr Asn Ile Leu Asn Arg
 1 5 10 15

 Ile Ala Asn Glu Leu Ala Leu Thr Tyr Gln Gly Val Phe Ser Ala Glu
 20 25 30

 Thr Ile Asn Arg Tyr Ile Phe Glu Ser Tyr Val Ser Leu Ala Arg Thr
 35 40 45

 Ala Lys Ile His Thr His Leu Pro Ile Leu Ala Glu Gly Phe Ala Lys
 50 55 60

 Asp Arg Leu His Ala Leu Ala Val Ala Glu Gly Lys Val Ala Ser Pro
 65 70 75 80

 Val Pro Gln Val Leu Phe Ile Cys Val His Asn Ala Gly Arg Ser Gln
 85 90 95

 Ile Ala Ser Ala Leu Leu Ser His Tyr Ala Gly Ser Ser Val Glu Val
 100 105 110

 Arg Ser Ala Gly Ser Leu Pro Ala Ser Glu Ile His Pro Leu Val Leu
 115 120 125

 Glu Ile Leu Ser Glu Arg Gly Val Asn Ile Ser Asp Ala Phe Pro Lys
 130 135 140

 Pro Leu Thr Asp Asp Val Ile Arg Ala Ser Asp Tyr Val Ile Thr Met
 145 150 155 160

 Gly Cys Gly Asp Val Cys Pro Met Tyr Pro Gly Lys His Tyr Leu Asp
 165 170 175

 Trp Glu Leu Ala Asp Pro Ser Asp Glu Gly Glu Asp Lys Ile Gln Glu

180	185	190	
Ile Ile Glu Glu Ile Asp Gly Arg Ile Arg Glu Leu Trp Lys Ser Ile			
195	200	205	
Gln Leu Ser Gln Asn			
210			
<210> 29			
<211> 1984			
<212> DNA			
<213> Corynebacterium glutamicum			
<220>			
<221> CDS			
<222> (101)..(1954)			
<223> RXA02280			
<400> 29			
ggctcgaggtg tcgtagatgt caatgagctt cgcgattgcg tcatcgatcg ttgttgcttc 60			
catgcgccacc acactatctt tctgcacgcc ctgatgccct gtg gat tca aaa ctg 115			
		Val Asp Ser Lys Leu	5
		1	
tgc ttt tat agg cgt atg caa gaa tcc tca cgt gat aat ttc caa gtt 163			
Cys Phe Tyr Arg Arg Met Gln Glu Ser Ser Arg Asp Asn Phe Gln Val			
	10	15	20
gac ctc ggc ggc gtt gtt gat ctt ttg agt cgc cac att tat tcc ggt 211			
Asp Leu Gly Gly Val Val Asp Leu Leu Ser Arg His Ile Tyr Ser Gly			
	25	30	35
ccg agg gtg tat gtg cgt gag ttg ctg cag aat gcg gtt gat gct tgt 259			
Pro Arg Val Tyr Val Arg Glu Leu Leu Gln Asn Ala Val Asp Ala Cys			
	40	45	50
act gca cgt tct gaa cag ggt gag gag ggc tac gag ccg agt att cgt 307			
Thr Ala Arg Ser Glu Gln Gly Glu Glu Gly Tyr Glu Pro Ser Ile Arg			
	55	60	65
att cgg ccg gtg acc aag gat cgt gcc acg ttt tca ctg gtt gat aat 355			
Ile Arg Pro Val Thr Lys Asp Arg Ala Thr Phe Ser Leu Val Asp Asn			
	70	75	80
ggg acg ggc ctg acc gcg cag gag gcg cgg gaa ttg ctg gcg acg gtg 403			
Gly Thr Gly Leu Thr Ala Gln Glu Ala Arg Glu Leu Leu Ala Thr Val			
	90	95	100
ggg cgg acg tcg aaa cgc gat gaa ttc ggt ctg cag ccg gaa ggt cgc 451			
Gly Arg Thr Ser Lys Arg Asp Glu Phe Gly Leu Gln Arg Glu Gly Arg			
	105	110	115
ctg ggg caa ttt ggc atc ggg ctg ctt agt tgt ttc atg gtg gcg gat 499			
Leu Gly Gln Phe Gly Ile Gly Leu Leu Ser Cys Phe Met Val Ala Asp			
	120	125	130
gag atc acc atg gtg tcg cat gcg gag ggt gcg tcg gcg att ccg tgg 547			
Glu Ile Thr Met Val Ser His Ala Glu Gly Ala Ser Ala Ile Arg Trp			
	135	140	145
act ggt cat gcg gat ggc acc ttt aac ctg gag att ctt ggg gat gac 595			

Thr Gly His Ala Asp Gly Thr Phe Asn Leu Glu Ile Leu Gly Asp Asp	
150 155 160 165	
gca acg gat gtc att ccg gtg ggc acg act gtg cac ctg act ccg cgc	643
Ala Thr Asp Val Ile Pro Val Gly Thr Thr Val His Leu Thr Pro Arg	
170 175 180	
cct gat gag cgc acg ttg ctg acg gaa aat tcc gtg gtc acc att gct	691
Pro Asp Glu Arg Thr Leu Leu Thr Glu Asn Ser Val Val Thr Ile Ala	
185 190 195	
agt aat tat ggc cgc tac ctg ccg att cct att gtg gtg cag ggt gag	739
Ser Asn Tyr Gly Arg Tyr Leu Pro Ile Pro Ile Val Val Gln Gly Glu	
200 205 210	
aaa aac acc acc atc act aca tcg ccg gtg ttt gca aag gat act gat	787
Lys Asn Thr Thr Ile Thr Thr Ser Pro Val Phe Ala Lys Asp Thr Asp	
215 220 225	
cag cag cac agg ctg tat gcc ggc cgg gag cgc ctt ggt aaa act cct	835
Gln Gln His Arg Leu Tyr Ala Gly Arg Glu Arg Leu Gly Lys Thr Pro	
230 235 240 245	
ttt gat gtc atc gat ctc acc ggt cct ggc atc gag ggt gtg gct tat	883
Phe Asp Val Ile Asp Leu Thr Gly Pro Gly Ile Glu Gly Val Ala Tyr	
250 255 260	
gta ttg ccg gag gcc cag gct ccg cat atg tcc agg cgt cac agt att	931
Val Leu Pro Glu Ala Gln Ala Pro His Met Ser Arg Arg His Ser Ile	
265 270 275	
tat gtc aac cgc atg ttg gtc tct gat ggg cct tcc acg gtg ctg ccc	979
Tyr Val Asn Arg Met Leu Val Ser Asp Gly Pro Ser Thr Val Leu Pro	
280 285 290	
aac tgg gcg ttc ttt gtg gaa tgt gaa atc aat tca acc gat ttg gaa	1027
Asn Trp Ala Phe Phe Val Glu Cys Glu Ile Asn Ser Thr Asp Leu Glu	
295 300 305	
ccc acc gca tcg cgt gaa gcg ctc atg gat gac acc gcg ttc gcg gca	1075
Pro Thr Ala Ser Arg Glu Ala Leu Met Asp Asp Thr Ala Phe Ala Ala	
310 315 320 325	
acc agg gaa cat atc ggt gag tgc att aaa tcg tgg ctg att aat ctc	1123
Thr Arg Glu His Ile Gly Glu Cys Ile Lys Ser Trp Leu Ile Asn Leu	
330 335 340	
gcc atg acc aag cct cac cgc gtg cgg gaa ttt act gcg att cat gat	1171
Ala Met Thr Lys Pro His Arg Val Arg Glu Phe Thr Ala Ile His Asp	
345 350 355	
ctt gcc ctg cgc gag ctg tgc caa tcg gac gcg gac ctg gct gaa acc	1219
Leu Ala Leu Arg Glu Leu Cys Gln Ser Asp Ala Asp Leu Ala Glu Thr	
360 365 370	
atg ttg ggt ctt ctc acc ttg gag acc tcc cgt ggt cgc atc tcg atc	1267
Met Leu Gly Leu Leu Thr Leu Glu Thr Ser Arg Gly Arg Ile Ser Ile	
375 380 385	
ggt gag atc acc acg ttg tcc atc acc gag gat gtg tcg ctg cag ctg	1315
Gly Glu Ile Thr Thr Leu Ser Ile Thr Glu Asp Val Ser Leu Gln Leu	
390 395 400 405	
gct acc acg ttg gat gat ttc agg cag ctc aac acc att gcg cgc ccg	1363

Ala Thr Thr Leu Asp Asp Phe Arg Gln Leu Asn Thr Ile Ala Arg Pro	
410 415 420	
gac acc ttg att att aat ggc ggc tac att cac gac agc gat ctg gct	1411
Asp Thr Leu Ile Ile Asn Gly Gly Tyr Ile His Asp Ser Asp Leu Ala	
425 430 435	
cgg ctc att ccc gtt cac tac cca ccg ctt acg gta tct act gct gac	1459
Arg Leu Ile Pro Val His Tyr Pro Pro Leu Thr Val Ser Thr Ala Asp	
440 445 450	
ctg cgc gaa tcc atg gat ctg atg gag ctt ccg ccg ctg cag gac att	1507
Leu Arg Glu Ser Met Asp Leu Met Glu Leu Pro Pro Leu Gln Asp Ile	
455 460 465	
gag aaa gcc aag gca ctg gat gcg cag gtc acg gaa tca ttg aag gat	1555
Glu Lys Ala Lys Ala Leu Asp Ala Gln Val Thr Glu Ser Leu Lys Asp	
470 475 480 485	
ttt cag atc aag ggc gca acg agg gtt ttt gaa ccc gca gat gtt cct	1603
Phe Gln Ile Lys Gly Ala Thr Arg Val Phe Glu Pro Ala Asp Val Pro	
490 495 500	
gcc gtg gtg atc att gat tcc aag gcg cag gcc tca ccg gat cgc aat	1651
Ala Val Val Ile Ile Asp Ser Lys Ala Gln Ala Ser Arg Asp Arg Asn	
505 510 515	
gaa aca caa agc gca acc act gat cgt tgg gct gac att ttg gca acg	1699
Glu Thr Gln Ser Ala Thr Thr Asp Arg Trp Ala Asp Ile Leu Ala Thr	
520 525 530	
gtg gat aac acg ttg agc cgt caa aca gcc aac att cca cag gat cag	1747
Val Asp Asn Thr Leu Ser Arg Gln Thr Ala Asn Ile Pro Gln Asp Gln	
535 540 545	
gga ctg tcg gcg ttg tgc ttg aat tgg aac aat tcg ctg gtc agg aaa	1795
Gly Leu Ser Ala Leu Cys Leu Asn Trp Asn Asn Ser Leu Val Arg Lys	
550 555 560 565	
ttg gcg tcc act gat gac acc gcc gtg gtg tcg cgc acg gtg cgt ttg	1843
Leu Ala Ser Thr Asp Asp Thr Ala Val Val Ser Arg Thr Val Arg Leu	
570 575 580	
ctc tac gtt cag gca ttg ttg tcc agc aag agg cca ctg ccg gtg aag	1891
Leu Tyr Val Gln Ala Leu Leu Ser Ser Lys Arg Pro Leu Arg Val Lys	
585 590 595	
gaa cgc gcg ctg ctt aat gat tcg ctg gca gat ctg gtt tct ttg tct	1939
Glu Arg Ala Leu Leu Asn Asp Ser Leu Ala Asp Leu Val Ser Leu Ser	
600 605 610	
ttg tca tcc gat atc taagacaatc ctccgctaatt ctcgagggca	1984
Leu Ser Ser Asp Ile	
615	

<210> 30

<211> 618

<212> PRT

<213> Corynebacterium glutamicum

<400> 30

Val	Asp	Ser	Lys	Leu	Cys	Phe	Tyr	Arg	Arg	Met	Gln	Glu	Ser	Ser	Arg	1	5	10	15
Asp	Asn	Phe	Gln	Val	Asp	Leu	Gly	Gly	Val	Val	Asp	Leu	Leu	Ser	Arg	20	25	30	
His	Ile	Tyr	Ser	Gly	Pro	Arg	Val	Tyr	Val	Arg	Glu	Leu	Leu	Gln	Asn	35	40	45	
Ala	Val	Asp	Ala	Cys	Thr	Ala	Arg	Ser	Glu	Gln	Gly	Glu	Glu	Gly	Tyr	50	55	60	
Glu	Pro	Ser	Ile	Arg	Ile	Arg	Pro	Val	Thr	Lys	Asp	Arg	Ala	Thr	Phe	65	70	75	80
Ser	Leu	Val	Asp	Asn	Gly	Thr	Gly	Leu	Thr	Ala	Gln	Glu	Ala	Arg	Glu	85	90	95	
Leu	Leu	Ala	Thr	Val	Gly	Arg	Thr	Ser	Lys	Arg	Asp	Glu	Phe	Gly	Leu	100	105	110	
Gln	Arg	Glu	Gly	Arg	Leu	Gly	Gln	Phe	Gly	Ile	Gly	Leu	Leu	Ser	Cys	115	120	125	
Phe	Met	Val	Ala	Asp	Glu	Ile	Thr	Met	Val	Ser	His	Ala	Glu	Gly	Ala	130	135	140	
Ser	Ala	Ile	Arg	Trp	Thr	Gly	His	Ala	Asp	Gly	Thr	Phe	Asn	Leu	Glu	145	150	155	160
Ile	Leu	Gly	Asp	Asp	Ala	Thr	Asp	Val	Ile	Pro	Val	Gly	Thr	Thr	Val	165	170	175	
His	Leu	Thr	Pro	Arg	Pro	Asp	Glu	Arg	Thr	Leu	Leu	Thr	Glu	Asn	Ser	180	185	190	
Val	Val	Thr	Ile	Ala	Ser	Asn	Tyr	Gly	Arg	Tyr	Leu	Pro	Ile	Pro	Ile	195	200	205	
Val	Val	Gln	Gly	Glu	Lys	Asn	Thr	Thr	Ile	Thr	Thr	Ser	Pro	Val	Phe	210	215	220	
Ala	Lys	Asp	Thr	Asp	Gln	Gln	His	Arg	Leu	Tyr	Ala	Gly	Arg	Glu	Arg	225	230	235	240
Leu	Gly	Lys	Thr	Pro	Phe	Asp	Val	Ile	Asp	Leu	Thr	Gly	Pro	Gly	Ile	245	250	255	
Glu	Gly	Val	Ala	Tyr	Val	Leu	Pro	Glu	Ala	Gln	Ala	Pro	His	Met	Ser	260	265	270	
Arg	Arg	His	Ser	Ile	Tyr	Val	Asn	Arg	Met	Leu	Val	Ser	Asp	Gly	Pro	275	280	285	
Ser	Thr	Val	Leu	Pro	Asn	Trp	Ala	Phe	Phe	Val	Glu	Cys	Glu	Ile	Asn	290	295	300	
Ser	Thr	Asp	Leu	Glu	Pro	Thr	Ala	Ser	Arg	Glu	Ala	Leu	Met	Asp	Asp	305	310	315	320
Thr	Ala	Phe	Ala	Ala	Thr	Arg	Glu	His	Ile	Gly	Glu	Cys	Ile	Lys	Ser	325	330	335	
Trp	Leu	Ile	Asn	Leu	Ala	Met	Thr	Lys	Pro	His	Arg	Val	Arg	Glu	Phe				

340					345					350						
Thr	Ala	Ile	His	Asp	Leu	Ala	Leu	Arg	Glu	Leu	Cys	Gln	Ser	Asp	Ala	
355					360					365						
Asp	Leu	Ala	Glu	Thr	Met	Leu	Gly	Leu	Leu	Thr	Leu	Glu	Thr	Ser	Arg	
370					375					380						
Gly	Arg	Ile	Ser	Ile	Gly	Glu	Ile	Thr	Thr	Leu	Ser	Ile	Thr	Glu	Asp	
385					390					395					400	
Val	Ser	Leu	Gln	Leu	Ala	Thr	Thr	Leu	Asp	Asp	Phe	Arg	Gln	Leu	Asn	
405					410					415						
Thr	Ile	Ala	Arg	Pro	Asp	Thr	Leu	Ile	Ile	Asn	Gly	Gly	Tyr	Ile	His	
420					425					430						
Asp	Ser	Asp	Leu	Ala	Arg	Leu	Ile	Pro	Val	His	Tyr	Pro	Pro	Leu	Thr	
435					440					445						
Val	Ser	Thr	Ala	Asp	Leu	Arg	Glu	Ser	Met	Asp	Leu	Met	Glu	Leu	Pro	
450					455					460						
Pro	Leu	Gln	Asp	Ile	Glu	Lys	Ala	Lys	Ala	Leu	Asp	Ala	Gln	Val	Thr	
465					470					475					480	
Glu	Ser	Leu	Lys	Asp	Phe	Gln	Ile	Lys	Gly	Ala	Thr	Arg	Val	Phe	Glu	
485					490					495						
Pro	Ala	Asp	Val	Pro	Ala	Val	Val	Ile	Ile	Asp	Ser	Lys	Ala	Gln	Ala	
500					505					510						
Ser	Arg	Asp	Arg	Asn	Glu	Thr	Gln	Ser	Ala	Thr	Thr	Asp	Arg	Trp	Ala	
515					520					525						
Asp	Ile	Leu	Ala	Thr	Val	Asp	Asn	Thr	Leu	Ser	Arg	Gln	Thr	Ala	Asn	
530					535					540						
Ile	Pro	Gln	Asp	Gln	Gly	Leu	Ser	Ala	Leu	Cys	Leu	Asn	Trp	Asn	Asn	
545					550					555					560	
Ser	Leu	Val	Arg	Lys	Leu	Ala	Ser	Thr	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Val	Ser	
565					570					575						
Arg	Thr	Val	Arg	Leu	Leu	Tyr	Val	Gln	Ala	Leu	Leu	Ser	Ser	Lys	Arg	
580					585					590						
Pro	Leu	Arg	Val	Lys	Glu	Arg	Ala	Leu	Leu	Asn	Asp	Ser	Leu	Ala	Asp	
595					600					605						
Leu	Val	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Ser	Asp	Ile							
610					615											

<210> 31

<211> 1582

<212> DNA

<213> Corynebacterium glutamicum

<220>

<221> CDS

<222> (101)..(1552)

<223> RXA02431

<400> 31

ggtggctgag	cttgtcggca	ttgtgctggt	tgtcatcgca	gttgctttgc	gacgccctc	60										
ctagcgggttt	cccacaccgc	cagtcttctc	aaactaatcg	ttg	acc	tgt	tcg	att	115							
				Leu	Thr	Cys	Ser	Ile	5							
				1												
aac	cta	att	ttc	ggc	tgg	tca	act	acc	ata	aaa	agc	atg	caa	cgc	tgg	163
Asn	Leu	Ile	Phe	Gly	Trp	Ser	Thr	Thr	Ile	Lys	Ser	Met	Gln	Arg	Trp	20
				10					15							
gtg	ctt	cac	atc	gat	atg	gat	gcc	ttc	ttc	gca	tcc	tgc	gaa	caa	ctg	211
Val	Leu	His	Ile	Asp	Met	Asp	Ala	Phe	Phe	Ala	Ser	Cys	Glu	Gln	Leu	35
				25				30								
acc	cgg	ccc	act	tta	aga	ggc	cgc	ccc	gtc	ttg	gtc	ggt	gga	gtc	tcc	259
Thr	Arg	Pro	Thr	Leu	Arg	Gly	Arg	Pro	Val	Leu	Val	Gly	Gly	Val	Ser	50
				40			45									
ggt	agg	gga	gtt	gtc	gcc	gga	gca	tcc	tat	gaa	gcc	aga	aaa	ttt	ggc	307
Gly	Arg	Gly	Val	Val	Ala	Gly	Ala	Ser	Tyr	Glu	Ala	Arg	Lys	Phe	Gly	65
						60										
gcc	cgc	tca	gcg	atg	ccc	atg	cac	caa	gcc	aaa	gcc	cga	gta	ggg	ttt	355
Ala	Arg	Ser	Ala	Met	Pro	Met	His	Gln	Ala	Lys	Ala	Arg	Val	Gly	Phe	85
						75				80						
ggg	gca	gtg	gtg	gtg	aca	ccc	cgt	cat	atc	gtt	tac	tcc	gca	gcc	tcg	403
Gly	Ala	Val	Val	Val	Thr	Pro	Arg	His	Ile	Val	Tyr	Ser	Ala	Ala	Ser	100
					90				95							
cgc	cgg	gtg	ttc	caa	atc	gtg	gaa	aaa	cgc	gcc	gga	att	gtc	gaa	cgc	451
Arg	Arg	Val	Phe	Gln	Ile	Val	Glu	Lys	Arg	Ala	Gly	Ile	Val	Glu	Arg	115
				105				110								
ctc	agc	atc	gat	gaa	ggc	ttc	atg	gaa	cca	gag	gct	ctc	gtt	gga	gcc	499
Leu	Ser	Ile	Asp	Glu	Gly	Phe	Met	Glu	Pro	Glu	Ala	Leu	Val	Gly	Ala	130
				120			125									
acc	cca	gaa	gag	gtg	aaa	cag	tgg	gcg	gaa	gaa	tta	cgc	gcg	gaa	att	547
Thr	Pro	Glu	Glu	Val	Lys	Gln	Trp	Ala	Glu	Glu	Leu	Arg	Ala	Glu	Ile	145
						140										
aaa	gaa	gtt	act	ggc	tta	ccc	tcc	tcg	gtt	ggt	gct	ggc	tcc	ggt	aag	595
Lys	Glu	Val	Thr	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Val	Gly	Ala	Gly	Ser	Gly	Lys	165
					155					160						
cag	atc	gcc	aaa	att	ggt	tca	ggc	gaa	gca	aag	cca	gat	ggt	gtg	ttt	643
Gln	Ile	Ala	Lys	Ile	Gly	Ser	Gly	Glu	Ala	Lys	Pro	Asp	Gly	Val	Phe	180
				170					175							
gtc	gtg	cca	gta	gac	aag	caa	cat	gac	ttg	ctt	gat	cca	ctt	cct	gtg	691
Val	Val	Pro	Val	Asp	Lys	Gln	His	Asp	Leu	Leu	Asp	Pro	Leu	Pro	Val	195
				185				190								
ggc	gca	ctt	tgg	gga	gtg	ggt	cct	gtg	aca	ggc	tcc					

Val 230	Glu	Ile	Ser	Leu	Gly 235	Ala	Thr	Ile	Gly	Ile 240	Ser	Leu	Trp	Asn	Leu 245	
gcc cga gga atc gac gac cgc cct gtg gaa ccc cgc gcc gaa gca aaa 883																
Ala	Arg	Gly	Ile	Asp 250	Asp	Arg	Pro	Val	Glu 255	Pro	Arg	Ala	Glu	Ala	Lys 260	
cag atc tcc caa gag cac acc tat gaa aaa gac ctc ctc acc agg caa 931																
Gln	Ile	Ser	Gln	Glu 265	His	Thr	Tyr	Glu 270	Lys	Asp	Leu	Leu	Thr	Arg	Gln 275	
caa gta gat gct gcc atc att cga tca gcc gaa ggc gca cac cga cgg 979																
Gln	Val	Asp	Ala	Ala 280	Ile	Ile	Arg	Ser 285	Ala	Glu	Gly	Ala	His	Arg	Arg 290	
ctc ctc aaa gac gga cgc ggt gcc aga act gtc agc gtg aaa ctg cgg 1027																
Leu	Leu	Lys	Asp	Gly 295	Arg	Gly	Ala	Arg 300	Thr	Val	Ser	Val	Lys	Leu	Arg 305	
atg gcc gac ttt cgt att gag tct cgt tcc tac acc ttg tcc tat gcc 1075																
Met	Ala	Asp	Phe	Arg 310	Ile	Glu	Ser	Arg 315	Ser	Tyr	Thr	Leu	Ser	Tyr	Ala 325	
acc gat gat tac gca act ctt gag gca aca gca ttc cga ctt gcc cgc 1123																
Thr	Asp	Asp	Tyr	Ala 330	Thr	Leu	Glu	Ala 335	Thr	Ala	Phe	Arg	Leu	Ala	Arg 340	
tac ccc gga gaa gta ggc ccc atc cgc ctt gtc gga gta agt ttt tct 1171																
Tyr	Pro	Gly	Glu	Val 345	Gly	Pro	Ile	Arg 350	Leu	Val	Gly	Val	Ser	Phe	Ser 355	
ggc ttg gaa gaa tcc cgc caa gac atc ctc ttc ccg gaa ctt gac caa 1219																
Gly	Leu	Glu	Glu	Ser 360	Arg	Gln	Asp	Ile 365	Leu	Phe	Pro	Glu	Leu	Asp	Gln 370	
caa atc atc gta cca cca gca ccc gac acc gat tat gag gta ggc gtg 1267																
Gln	Ile	Ile	Val	Pro 375	Pro	Ala	Pro	Asp 380	Thr	Asp	Tyr	Glu	Val	Gly	Val 385	
caa tcc tct tct agt tcc gaa agt act caa gtt gaa gcg ccg caa gat 1315																
Gln	Ser	Ser	Ser	Ser 390	Ser	Glu	Ser	Thr 395	Gln	Val	Glu	Ala	Pro	Gln	Asp 405	
gtc gcg ttg agt atg tgg tgc gca acg caa gat gtc tac cac cca gaa 1363																
Val	Ala	Leu	Ser	Met 410	Trp	Cys	Ala	Thr 415	Gln	Asp	Val	Tyr	His	Pro	Glu 420	
tat ggc cac ggt tgg gta caa ggt gcc ggt cac ggt gtt gta tca gta 1411																
Tyr	Gly	His	Gly	Trp 425	Val	Gln	Gly	Ala 430	Gly	His	Gly	Val	Val	Ser	Val 435	
cgt ttt gaa acc cgc agc acc aca aaa ggg cga act aaa agt ttt tcc 1459																
Arg	Phe	Glu	Thr	Arg 440	Ser	Thr	Thr	Lys 445	Gly	Arg	Thr	Lys	Ser	Phe	Ser 450	
atg gat gac ccg gac ctc acc ccg gca gac cct cta gat agt ttg gat 1507																
Met	Asp	Asp	Pro	Asp 455	Leu	Thr	Pro	Ala 460	Asp	Pro	Leu	Asp	Ser	Leu	Asp 465	
tgg gct gac tgg ttt gct gaa aat ggt gaa acg ggg gat gac gaa 1552																
Trp	Ala	Asp	Trp	Phe 470	Ala	Glu	Asn	Gly 475	Glu	Thr	Gly	Asp	Asp	Glu 480		
tagggtttca tcgggttttcg ggggtgctttt 1582																

<210> 32
 <211> 484
 <212> PRT
 <213> *Corynebacterium glutamicum*

<400> 32

Leu	Thr	Cys	Ser	Ile	Asn	Leu	Ile	Phe	Gly	Trp	Ser	Thr	Thr	Ile	Lys
1				5					10					15	
Ser	Met	Gln	Arg	Trp	Val	Leu	His	Ile	Asp	Met	Asp	Ala	Phe	Phe	Ala
			20					25					30		
Ser	Cys	Glu	Gln	Leu	Thr	Arg	Pro	Thr	Leu	Arg	Gly	Arg	Pro	Val	Leu
		35					40					45			
Val	Gly	Gly	Val	Ser	Gly	Arg	Gly	Val	Val	Ala	Gly	Ala	Ser	Tyr	Glu
	50					55					60				
Ala	Arg	Lys	Phe	Gly	Ala	Arg	Ser	Ala	Met	Pro	Met	His	Gln	Ala	Lys
65					70					75					80
Ala	Arg	Val	Gly	Phe	Gly	Ala	Val	Val	Val	Thr	Pro	Arg	His	Ile	Val
				85					90					95	
Tyr	Ser	Ala	Ala	Ser	Arg	Arg	Val	Phe	Gln	Ile	Val	Glu	Lys	Arg	Ala
			100					105					110		
Gly	Ile	Val	Glu	Arg	Leu	Ser	Ile	Asp	Glu	Gly	Phe	Met	Glu	Pro	Glu
		115					120					125			
Ala	Leu	Val	Gly	Ala	Thr	Pro	Glu	Glu	Val	Lys	Gln	Trp	Ala	Glu	Glu
	130					135					140				
Leu	Arg	Ala	Glu	Ile	Lys	Glu	Val	Thr	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Val	Gly
145					150					155					160
Ala	Gly	Ser	Gly	Lys	Gln	Ile	Ala	Lys	Ile	Gly	Ser	Gly	Glu	Ala	Lys
				165					170					175	
Pro	Asp	Gly	Val	Phe	Val	Val	Pro	Val	Asp	Lys	Gln	His	Asp	Leu	Leu
			180					185					190		
Asp	Pro	Leu	Pro	Val	Gly	Ala	Leu	Trp	Gly	Val	Gly	Pro	Val	Thr	Gly
		195					200					205			
Ser	Lys	Leu	Ala	Ser	Met	Gly	Val	Glu	Thr	Ile	Gly	Asp	Leu	Ala	Ala
	210					215					220				
Leu	Thr	Gln	Lys	Glu	Val	Glu	Ile	Ser	Leu	Gly	Ala	Thr	Ile	Gly	Ile
225					230					235					240
Ser	Leu	Trp	Asn	Leu	Ala	Arg	Gly	Ile	Asp	Asp	Arg	Pro	Val	Glu	Pro
				245					250					255	
Arg	Ala	Glu	Ala	Lys	Gln	Ile	Ser	Gln	Glu	His	Thr	Tyr	Glu	Lys	Asp
			260					265					270		
Leu	Leu	Thr	Arg	Gln	Gln	Val	Asp	Ala	Ala	Ile	Ile	Arg	Ser	Ala	Glu
		275					280					285			
Gly	Ala	His	Arg	Arg	Leu	Leu	Lys	Asp	Gly	Arg	Gly	Ala	Arg	Thr	Val
	290					295					300				
Ser	Val	Lys	Leu	Arg	Met	Ala	Asp	Phe	Arg	Ile	Glu	Ser	Arg	Ser	Tyr

```
<400> 33
atccgccggt gtccggacaa caaaacttgc aacacaagat aacttaagaa attgcataca 60

attcaccgca tataagactc atggaaggag gggatgcccc gtg aac aac agc gaa      115
                                   Val Asn Asn Ser Glu
                                   1          5

tgg gca aat aag aac tat tac gca gac ctg ggg gtc tcc tcg tcc gct      163
Trp Ala Asn Lys Asn Tyr Tyr Ala Asp Leu Gly Val Ser Ser Ser Ala
              10                15                  20

tca gaa gat gag atc aaa aag gct tac cgc aag ctc gcc agg gaa aat      211
Ser Glu Asp Glu Ile Lys Lys Ala Tyr Arg Lys Leu Ala Arg Glu Asn
              25                30                  35

cac cca gat aaa aat cca ggt gac aag gcc gct gaa gat cga ttc aaa      259
His Pro Asp Lys Asn Pro Gly Asp Lys Ala Ala Glu Asp Arg Phe Lys
              40                45                  50
```

aaa gcg gcc gag gca tat gac gta ctt ggt gat gac aag aaa cga aaa	307
Lys Ala Ala Glu Ala Tyr Asp Val Leu Gly Asp Asp Lys Lys Arg Lys	
55 60 65	
gaa tac gac gag ctc aaa gca ctt cta gct tct ggt gga atc cgc gga	355
Glu Tyr Asp Glu Leu Lys Ala Leu Leu Ala Ser Gly Gly Ile Arg Gly	
70 75 80 85	
gga ttc gga agc gga ggt gcg gga ttc ccc ggc ggg ttt cgc acg tcg	403
Gly Phe Gly Ser Gly Ala Gly Phe Pro Gly Gly Phe Arg Thr Ser	
90 95 100	
acg gga gga ttc gac acc tca gac ctc ttc gga gga gga caa ggt gga	451
Thr Gly Gly Phe Asp Thr Ser Asp Leu Phe Gly Gly Gly Gln Gly Gly	
105 110 115	
ggg ttt tct acg gac ggc ggt ttg ggc gat atc ttc ggt ggc ctt ttc	499
Gly Phe Ser Thr Asp Gly Gly Leu Gly Asp Ile Phe Gly Gly Leu Phe	
120 125 130	
aac cgc ggc gct ggt tct cac cag tca gct agg ccg acg cgg ggg gcg	547
Asn Arg Gly Ala Gly Ser His Gln Ser Ala Arg Pro Thr Arg Gly Ala	
135 140 145	
gat gta caa acc gaa ata act ctc tcg ttt gtt gag gca gcg aaa ggc	595
Asp Val Gln Thr Glu Ile Thr Leu Ser Phe Val Glu Ala Ala Lys Gly	
150 155 160 165	
acg acc atc cca gtg gaa ctc acc ggc gat gcg ccc tgc aac acc tgc	643
Thr Thr Ile Pro Val Glu Leu Thr Gly Asp Ala Pro Cys Asn Thr Cys	
170 175 180	
cac gga tcg ggc tcc aaa tca ggc cac ccc gca aaa tgt gga acc tgt	691
His Gly Ser Gly Ser Lys Ser Gly His Pro Ala Lys Cys Gly Thr Cys	
185 190 195	
gat gga acc gga ttc acc tct gag aac aag ggt gct ttc gga ttc tcc	739
Asp Gly Thr Gly Phe Thr Ser Glu Asn Lys Gly Ala Phe Gly Phe Ser	
200 205 210	
gct cca tgt gca acc tgt ggt ggc act ggt gaa ata atc act gat cct	787
Ala Pro Cys Ala Thr Cys Gly Gly Thr Gly Glu Ile Ile Thr Asp Pro	
215 220 225	
tgc gat aac tgc cac ggc cga ggc acc gtc cgg aag tct cgt tcc atc	835
Cys Asp Asn Cys His Gly Arg Gly Thr Val Arg Lys Ser Arg Ser Ile	
230 235 240 245	
acc gtg cgt atc cca act ggt gtg gaa gat gga cag aaa gtt cgt ctt	883
Thr Val Arg Ile Pro Thr Gly Val Glu Asp Gly Gln Lys Val Arg Leu	
250 255 260	
gca ggc caa ggc gaa gca gga cca aat ggc aaa cca gcg ggc gat ctc	931
Ala Gly Gln Gly Glu Ala Gly Pro Asn Gly Lys Pro Ala Gly Asp Leu	
265 270 275	
ttt gtg aaa gtc cac gtg aaa aag gac gat gtg ttc aca cgc gac ggc	979
Phe Val Lys Val His Val Lys Lys Asp Asp Val Phe Thr Arg Asp Gly	
280 285 290	
agc aac att ttg atc acc att ccc gtg agc ttc agc gag ctg gct ttg	1027
Ser Asn Ile Leu Ile Thr Ile Pro Val Ser Phe Ser Glu Leu Ala Leu	
295 300 305	

ggt ggc gct att tct gtg cca acg ctc aac aag cct gta aaa ctc aag 1075
 Gly Gly Ala Ile Ser Val Pro Thr Leu Asn Lys Pro Val Lys Leu Lys
 310 315 320 325

 cta cct gcg gga acg cca gat ggt cgt act ttg cgt gta cgc ggt cgc 1123
 Leu Pro Ala Gly Thr Pro Asp Gly Arg Thr Leu Arg Val Arg Gly Arg
 330 335 340

 ggt atc gaa gca cgt gat tcc act ggt gat ctg ctg gtt aca gtc cag 1171
 Gly Ile Glu Ala Arg Asp Ser Thr Gly Asp Leu Leu Val Thr Val Gln
 345 350 355

 gtt tct gtc ccg aag aat ctg gat gac aac gct gcg gaa gct ctc cgc 1219
 Val Ser Val Pro Lys Asn Leu Asp Asp Asn Ala Ala Glu Ala Leu Arg
 360 365 370

 gca tat gct gaa gca gaa act aat tca ggt ttt gat ccc cgc gct aac 1267
 Ala Tyr Ala Glu Ala Glu Thr Asn Ser Gly Phe Asp Pro Arg Ala Asn
 375 380 385

 tgg gcg ggc cag aac cgc tagacgttct ctttgagaaa ggaggtgacg 1315
 Trp Ala Gly Gln Asn Arg
 390 395

<210> 34
 <211> 395
 <212> PRT
 <213> Corynebacterium glutamicum

<400> 34
 Val Asn Asn Ser Glu Trp Ala Asn Lys Asn Tyr Tyr Ala Asp Leu Gly
 1 5 10 15

 Val Ser Ser Ser Ala Ser Glu Asp Glu Ile Lys Lys Ala Tyr Arg Lys
 20 25 30

 Leu Ala Arg Glu Asn His Pro Asp Lys Asn Pro Gly Asp Lys Ala Ala
 35 40 45

 Glu Asp Arg Phe Lys Lys Ala Ala Glu Ala Tyr Asp Val Leu Gly Asp
 50 55 60

 Asp Lys Lys Arg Lys Glu Tyr Asp Glu Leu Lys Ala Leu Leu Ala Ser
 65 70 75 80

 Gly Gly Ile Arg Gly Gly Phe Gly Ser Gly Gly Ala Gly Phe Pro Gly
 85 90 95

 Gly Phe Arg Thr Ser Thr Gly Gly Phe Asp Thr Ser Asp Leu Phe Gly
 100 105 110

 Gly Gly Gln Gly Gly Gly Phe Ser Thr Asp Gly Gly Leu Gly Asp Ile
 115 120 125

 Phe Gly Gly Leu Phe Asn Arg Gly Ala Gly Ser His Gln Ser Ala Arg
 130 135 140

 Pro Thr Arg Gly Ala Asp Val Gln Thr Glu Ile Thr Leu Ser Phe Val
 145 150 155 160

 Glu Ala Ala Lys Gly Thr Thr Ile Pro Val Glu Leu Thr Gly Asp Ala

165										170					175				
Pro	Cys	Asn	Thr	Cys	His	Gly	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	His	Pro	Ala				
			180					185					190						
Lys	Cys	Gly	Thr	Cys	Asp	Gly	Thr	Gly	Phe	Thr	Ser	Glu	Asn	Lys	Gly				
		195					200					205							
Ala	Phe	Gly	Phe	Ser	Ala	Pro	Cys	Ala	Thr	Cys	Gly	Gly	Thr	Gly	Glu				
	210					215					220								
Ile	Ile	Thr	Asp	Pro	Cys	Asp	Asn	Cys	His	Gly	Arg	Gly	Thr	Val	Arg				
225					230					235					240				
Lys	Ser	Arg	Ser	Ile	Thr	Val	Arg	Ile	Pro	Thr	Gly	Val	Glu	Asp	Gly				
				245					250					255					
Gln	Lys	Val	Arg	Leu	Ala	Gly	Gln	Gly	Glu	Ala	Gly	Pro	Asn	Gly	Lys				
			260					265					270						
Pro	Ala	Gly	Asp	Leu	Phe	Val	Lys	Val	His	Val	Lys	Lys	Asp	Asp	Val				
		275					280					285							
Phe	Thr	Arg	Asp	Gly	Ser	Asn	Ile	Leu	Ile	Thr	Ile	Pro	Val	Ser	Phe				
	290					295					300								
Ser	Glu	Leu	Ala	Leu	Gly	Gly	Ala	Ile	Ser	Val	Pro	Thr	Leu	Asn	Lys				
305					310					315					320				
Pro	Val	Lys	Leu	Lys	Leu	Pro	Ala	Gly	Thr	Pro	Asp	Gly	Arg	Thr	Leu				
				325					330					335					
Arg	Val	Arg	Gly	Arg	Gly	Ile	Glu	Ala	Arg	Asp	Ser	Thr	Gly	Asp	Leu				
			340					345					350						
Leu	Val	Thr	Val	Gln	Val	Ser	Val	Pro	Lys	Asn	Leu	Asp	Asp	Asn	Ala				
		355					360					365							
Ala	Glu	Ala	Leu	Arg	Ala	Tyr	Ala	Glu	Ala	Glu	Thr	Asn	Ser	Gly	Phe				
	370					375					380								
Asp	Pro	Arg	Ala	Asn	Trp	Ala	Gly	Gln	Asn	Arg									
385					390					395									
<210> 35																			
<211> 1087																			
<212> DNA																			
<213> Corynebacterium glutamicum																			
<220>																			
<221> CDS																			
<222> (101)..(1057)																			
<223> RXA02736																			
<400> 35																			
cagaggatta cccagcgggt acgtgggggtc caaagagcgc tgatgaaatg ctttcccgca 60																			
acgggtcacac ctggcgcagg ccataattta ggggcaaaaa atg atc ttt gaa ctt 115																			
Met Ile Phe Glu Leu 5																			
1																			
ccg gat acc acc acc cag caa att tcc aag acc cta act cga ctg cgt 163																			
Pro Asp Thr Thr Thr Gln Gln Ile Ser Lys Thr Leu Thr Arg Leu Arg																			

10					15					20						
gaa	tcg	ggc	acc	cag	gtc	acc	acc	ggc	cga	gtg	ctc	acc	ctc	atc	gtg	211
Glu	Ser	Gly	Thr	Gln	Val	Thr	Thr	Gly	Arg	Val	Leu	Thr	Leu	Ile	Val	
25					30					35						
gtc	act	gac	tcc	gaa	agc	gat	gtc	gct	gca	gtt	acc	gag	tcc	acc	aat	259
Val	Thr	Asp	Ser	Glu	Ser	Asp	Val	Ala	Ala	Val	Thr	Glu	Ser	Thr	Asn	
40					45					50						
gaa	gcc	tcg	cgc	gag	cac	cca	tct	cgc	gtg	atc	att	ttg	gtg	gtt	ggc	307
Glu	Ala	Ser	Arg	Glu	His	Pro	Ser	Arg	Val	Ile	Ile	Leu	Val	Val	Gly	
55					60					65						
gat	aaa	act	gca	gaa	aac	aaa	gtt	gac	gca	gaa	gtc	cgt	atc	ggc	ggc	355
Asp	Lys	Thr	Ala	Glu	Asn	Lys	Val	Asp	Ala	Glu	Val	Arg	Ile	Gly	Gly	
70					75					80					85	
gac	gct	ggc	gct	tcc	gag	atg	atc	atc	atg	cat	ctc	aac	gga	cct	gtc	403
Asp	Ala	Gly	Ala	Ser	Glu	Met	Ile	Ile	Met	His	Leu	Asn	Gly	Pro	Val	
90					95					100						
gct	gac	aag	ctc	cag	tat	gtc	gtc	aca	cca	ctg	ttg	ctt	cct	gac	acc	451
Ala	Asp	Lys	Leu	Gln	Tyr	Val	Val	Thr	Pro	Leu	Leu	Leu	Pro	Asp	Thr	
105					110					115						
ccc	atc	gtt	gct	tgg	tgg	cca	ggc	gaa	tca	cca	aag	aat	cct	tcc	cag	499
Pro	Ile	Val	Ala	Trp	Trp	Pro	Gly	Glu	Ser	Pro	Lys	Asn	Pro	Ser	Gln	
120					125					130						
gac	cca	att	gga	cgc	atc	gca	caa	cga	cgc	atc	act	gat	gct	ttg	tac	547
Asp	Pro	Ile	Gly	Arg	Ile	Ala	Gln	Arg	Arg	Ile	Thr	Asp	Ala	Leu	Tyr	
135					140					145						
gac	cgt	gat	gac	gca	cta	gaa	gat	cgt	gtt	gag	aac	tat	cac	cca	ggc	595
Asp	Arg	Asp	Asp	Ala	Leu	Glu	Asp	Arg	Val	Glu	Asn	Tyr	His	Pro	Gly	
150					155					160					165	
gat	acc	gac	atg	acg	tgg	gcg	cgc	ctt	acc	cag	tgg	cgg	gga	ctt	gtt	643
Asp	Thr	Asp	Met	Thr	Trp	Ala	Arg	Leu	Thr	Gln	Trp	Arg	Gly	Leu	Val	
170					175					180						
gcc	tcc	tca	ttg	gat	cac	cca	cca	cac	agc	gaa	atc	act	tcc	gtg	agg	691
Ala	Ser	Ser	Leu	Asp	His	Pro	Pro	His	Ser	Glu	Ile	Thr	Ser	Val	Arg	
185					190					195						
ctg	acc	ggc	gca	agc	ggc	agt	acc	tcg	gtg	gat	ttg	gct	gca	ggc	tgg	739
Leu	Thr	Gly	Ala	Ser	Gly	Ser	Thr	Ser	Val	Asp	Leu	Ala	Ala	Gly	Trp	
200					205					210						
ttg	gcg	cgg	agg	ctg	aaa	gtg	cct	gtg	atc	cgc	gag	gtg	aca	gat	gct	787
Leu	Ala	Arg	Arg	Leu	Lys	Val	Pro	Val	Ile	Arg	Glu	Val	Thr	Asp	Ala	
215					220					225						
ccc	acc	gtg	cca	acc	gat	gag	ttt	ggc	act	cca	ctg	ctg	gct	atc	cag	835
Pro	Thr	Val	Pro	Thr	Asp	Glu	Phe	Gly	Thr	Pro	Leu	Leu	Ala	Ile	Gln	
230					235					240					245	
cgc	ctg	gag	atc	gtt	cgc	acc	acc	ggc	tcg	atc	atc	atc	acc	atc	tat	883
Arg	Leu	Glu	Ile	Val	Arg	Thr	Thr	Gly	Ser	Ile	Ile	Ile	Thr	Ile	Tyr	
250					255					260						
gac	gct	cat	acc	ctt	cag	gta	gag	atg	ccg	gaa	tcc	ggc	aat	gcc	cca	931

Asp Ala His Thr Leu Gln Val Glu Met Pro Glu Ser Gly Asn Ala Pro
 265 270 275
 tcg ctg gtg gct att ggt cgt cga agt gag tcc gac tgc ttg tct gag 979
 Ser Leu Val Ala Ile Gly Arg Arg Ser Glu Ser Asp Cys Leu Ser Glu
 280 285 290
 gag ctt cgc cac atg gat cca gat ttg ggc tac cag cac gca cta tcc 1027
 Glu Leu Arg His Met Asp Pro Asp Leu Gly Tyr Gln His Ala Leu Ser
 295 300 305
 ggc ttg tcc agc gtc aag ctg gaa acc gtc taaggagaaa tacaacacta 1077
 Gly Leu Ser Ser Val Lys Leu Glu Thr Val
 310 315
 tgggtgatgt 1087

<210> 36
 <211> 319
 <212> PRT
 <213> Corynebacterium glutamicum

<400> 36
 Met Ile Phe Glu Leu Pro Asp Thr Thr Thr Gln Gln Ile Ser Lys Thr
 1 5 10 15
 Leu Thr Arg Leu Arg Glu Ser Gly Thr Gln Val Thr Thr Gly Arg Val
 20 25 30
 Leu Thr Leu Ile Val Val Thr Asp Ser Glu Ser Asp Val Ala Ala Val
 35 40 45
 Thr Glu Ser Thr Asn Glu Ala Ser Arg Glu His Pro Ser Arg Val Ile
 50 55 60
 Ile Leu Val Val Gly Asp Lys Thr Ala Glu Asn Lys Val Asp Ala Glu
 65 70 75 80
 Val Arg Ile Gly Gly Asp Ala Gly Ala Ser Glu Met Ile Ile Met His
 85 90 95
 Leu Asn Gly Pro Val Ala Asp Lys Leu Gln Tyr Val Val Thr Pro Leu
 100 105 110
 Leu Leu Pro Asp Thr Pro Ile Val Ala Trp Trp Pro Gly Glu Ser Pro
 115 120 125
 Lys Asn Pro Ser Gln Asp Pro Ile Gly Arg Ile Ala Gln Arg Arg Ile
 130 135 140
 Thr Asp Ala Leu Tyr Asp Arg Asp Asp Ala Leu Glu Asp Arg Val Glu
 145 150 155 160
 Asn Tyr His Pro Gly Asp Thr Asp Met Thr Trp Ala Arg Leu Thr Gln
 165 170 175
 Trp Arg Gly Leu Val Ala Ser Ser Leu Asp His Pro Pro His Ser Glu
 180 185 190
 Ile Thr Ser Val Arg Leu Thr Gly Ala Ser Gly Ser Thr Ser Val Asp
 195 200 205
 Leu Ala Ala Gly Trp Leu Ala Arg Arg Leu Lys Val Pro Val Ile Arg

210	215	220
Glu Val Thr Asp Ala Pro Thr Val Pro Thr Asp Glu Phe Gly Thr Pro		
225	230	235 240
Leu Leu Ala Ile Gln Arg Leu Glu Ile Val Arg Thr Thr Gly Ser Ile		
	245	250 255
Ile Ile Thr Ile Tyr Asp Ala His Thr Leu Gln Val Glu Met Pro Glu		
	260	265 270
Ser Gly Asn Ala Pro Ser Leu Val Ala Ile Gly Arg Arg Ser Glu Ser		
	275	280 285
Asp Cys Leu Ser Glu Glu Leu Arg His Met Asp Pro Asp Leu Gly Tyr		
	290	295 300
Gln His Ala Leu Ser Gly Leu Ser Ser Val Lys Leu Glu Thr Val		
305	310	315

<210> 37
 <211> 1348
 <212> DNA
 <213> Corynebacterium glutamicum

<220>
 <221> CDS
 <222> (101)..(1318)
 <223> RXA02964

<400> 37
 ttttatatcc tagcaagggt gttgcatgat gcaataaacg tggtagtttg tgttcataac 60
 aaaattgcat gatgcaataa tttcgattta aaggagaaca gtg tcc gta gct gaa 115
 Val Ser Val Ala Glu 5
 1
 gaa ggg aaa ctt ttt aca cca acg ttt gtc atg gga tgg ttt gcc aac 163
 Glu Gly Lys Leu Phe Thr Pro Thr Phe Val Met Gly Trp Phe Ala Asn 20
 10 15
 ctt ttc cag ttc ctg gtg ttc tac ttc ctc atc acc acc atg gct ttg 211
 Leu Phe Gln Phe Leu Val Phe Tyr Phe Leu Ile Thr Thr Met Ala Leu 35
 25 30
 tac gcc atc aag gaa ttt caa gcc tct gaa gta gaa gct ggc ttc gca 259
 Tyr Ala Ile Lys Glu Phe Gln Ala Ser Glu Val Glu Ala Gly Phe Ala 50
 40 45 50
 tcc agc tca att gtt atc ggc gca gtc ttt tcc agg ttt ttc tcc ggc 307
 Ser Ser Ser Ile Val Ile Gly Ala Val Phe Ser Arg Phe Phe Ser Gly 65
 55 60
 tat att att gac cgt ttt ggt cga cgc aag att gtg ctc atc tca gtc 355
 Tyr Ile Ile Asp Arg Phe Gly Arg Arg Lys Ile Val Leu Ile Ser Val 85
 70 75 80
 cta gtc act acc att gcg tgt gcc ttg tac ctt ccc atc gaa tca ttg 403
 Leu Val Thr Thr Ile Ala Cys Ala Leu Tyr Leu Pro Ile Glu Ser Leu 100
 90 95 100
 cca ttg cta tac gca aac agg ttc ctc cac ggt gtt gga tac gct ttt 451

Pro	Leu	Leu	Tyr	Ala	Asn	Arg	Phe	Leu	His	Gly	Val	Gly	Tyr	Ala	Phe		
			105					110					115				
gct	gcc	acc	gcg	atc	atg	gca	atg	gtc	cag	gag	ctc	att	cca	gcg	tca	499	
Ala	Ala	Thr	Ala	Ile	Met	Ala	Met	Val	Gln	Glu	Leu	Ile	Pro	Ala	Ser		
		120					125					130					
cga	cgt	tcc	gaa	ggc	act	ggc	tac	ctg	gca	ttg	ggc	act	acc	gtt	tct	547	
Arg	Arg	Ser	Glu	Gly	Thr	Gly	Tyr	Leu	Ala	Leu	Gly	Thr	Thr	Val	Ser		
		135					140				145						
gca	gca	ctt	gga	cca	gcc	cta	gca	ctt	ttt	gtc	cta	gga	aca	ttt	gat	595	
Ala	Ala	Leu	Gly	Pro	Ala	Leu	Ala	Leu	Phe	Val	Leu	Gly	Thr	Phe	Asp		
150					155					160					165		
tac	gac	atg	ctg	ttt	atc	gtg	gtc	ttg	gca	acc	tcg	gtc	atc	tct	ttg	643	
Tyr	Asp	Met	Leu	Phe	Ile	Val	Val	Leu	Ala	Thr	Ser	Val	Ile	Ser	Leu		
			170						175						180		
atc	gcc	gtc	gtg	ttc	atg	tac	ttt	aag	acc	agc	gac	cct	gag	cct	tct	691	
Ile	Ala	Val	Val	Phe	Met	Tyr	Phe	Lys	Thr	Ser	Asp	Pro	Glu	Pro	Ser		
			185					190					195				
ggg	gaa	cca	gcc	aag	ttc	agc	ttc	aaa	tct	att	atg	aac	cca	aag	atc	739	
Gly	Glu	Pro	Ala	Lys	Phe	Ser	Phe	Lys	Ser	Ile	Met	Asn	Pro	Lys	Ile		
		200					205					210					
atc	ccc	atc	ggc	atc	ttt	atc	ttg	ctt	att	tgc	ttt	gct	tac	tct	ggc	787	
Ile	Pro	Ile	Gly	Ile	Phe	Ile	Leu	Leu	Ile	Cys	Phe	Ala	Tyr	Ser	Gly		
		215				220					225						
gtc	att	gcc	tac	atc	aac	gca	ttt	gct	gaa	gaa	cgc	gat	ctg	att	acg	835	
Val	Ile	Ala	Tyr	Ile	Asn	Ala	Phe	Ala	Glu	Glu	Arg	Asp	Leu	Ile	Thr		
230					235					240					245		
ggc	gct	gga	ttg	ttc	ttc	att	gcc	tac	gca	gta	tca	atg	ttt	gtg	atg	883	
Gly	Ala	Gly	Leu	Phe	Phe	Ile	Ala	Tyr	Ala	Val	Ser	Met	Phe	Val	Met		
				250					255					260			
cgc	agc	ttc	ctt	ggc	aaa	ctg	cag	gac	cgt	cgc	gga	gac	aac	gtc	gtt	931	
Arg	Ser	Phe	Leu	Gly	Lys	Leu	Gln	Asp	Arg	Arg	Gly	Asp	Asn	Val	Val		
			265					270					275				
att	tac	ttt	gga	ttg	ttc	ttc	ttc	gtt	att	tcc	ttg	acg	att	ttg	tcc	979	
Ile	Tyr	Phe	Gly	Leu	Phe	Phe	Phe	Val	Ile	Ser	Leu	Thr	Ile	Leu	Ser		
		280					285					290					
ttt	gcc	act	tcc	aac	tgg	cac	gtt	gtg	ttg	tcc	gga	gtc	att	gca	ggc	1027	
Phe	Ala	Thr	Ser	Asn	Trp	His	Val	Val	Leu	Ser	Gly	Val	Ile	Ala	Gly		
		295				300					305						
ctg	gga	tac	ggc	act	ttg	atg	cca	gca	gtg	cag	tcc	atc	gct	gtt	ggc	1075	
Leu	Gly	Tyr	Gly	Thr	Leu	Met	Pro	Ala	Val	Gln	Ser	Ile	Ala	Val	Gly		
310					315					320					325		
gta	gta	gac	aaa	acc	gaa	ttc	ggc	acg	gcc	ttc	tcc	act	ttg	ttc	ctg	1123	
Val	Val	Asp	Lys	Thr	Glu	Phe	Gly	Thr	Ala	Phe	Ser	Thr	Leu	Phe	Leu		
				330					335					340			
ttt	gtg	gac	tta	ggc	ttt	ggc	ttt	gga	cct	att	atc	ctg	gga	gca	gtt	1171	
Phe	Val	Asp	Leu	Gly	Phe	Gly	Phe	Gly	Pro	Ile	Ile	Leu	Gly	Ala	Val		
			345					350					355				
tct	gcg	gca	att	ggc	ttc	gga	cct	atg	tat	gca	gca	ctg	gca	ggc	gtg	1219	

Ser Ala Ala Ile Gly Phe Gly Pro Met Tyr Ala Ala Leu Ala Gly Val
 360 365 370

ggt gtg att gcc gga atc ttc tac ctg ttc aca cac gct cgc acc gat 1267
 Gly Val Ile Ala Gly Ile Phe Tyr Leu Phe Thr His Ala Arg Thr Asp
 375 380 385

cga gct aag aat ggc ttt gtt aaa cac cca gag cct gtc gct tta gtt 1315
 Arg Ala Lys Asn Gly Phe Val Lys His Pro Glu Pro Val Ala Leu Val
 390 395 400 405

agc tagttctttc agctttccct cccgatcagc 1348
 Ser

<210> 38
 <211> 406
 <212> PRT
 <213> Corynebacterium glutamicum

<400> 38
 Val Ser Val Ala Glu Glu Gly Lys Leu Phe Thr Pro Thr Phe Val Met
 1 5 10 15

Gly Trp Phe Ala Asn Leu Phe Gln Phe Leu Val Phe Tyr Phe Leu Ile
 20 25 30

Thr Thr Met Ala Leu Tyr Ala Ile Lys Glu Phe Gln Ala Ser Glu Val
 35 40 45

Glu Ala Gly Phe Ala Ser Ser Ser Ile Val Ile Gly Ala Val Phe Ser
 50 55 60

Arg Phe Phe Ser Gly Tyr Ile Ile Asp Arg Phe Gly Arg Arg Lys Ile
 65 70 75 80

Val Leu Ile Ser Val Leu Val Thr Thr Ile Ala Cys Ala Leu Tyr Leu
 85 90 95

Pro Ile Glu Ser Leu Pro Leu Leu Tyr Ala Asn Arg Phe Leu His Gly
 100 105 110

Val Gly Tyr Ala Phe Ala Ala Thr Ala Ile Met Ala Met Val Gln Glu
 115 120 125

Leu Ile Pro Ala Ser Arg Arg Ser Glu Gly Thr Gly Tyr Leu Ala Leu
 130 135 140

Gly Thr Thr Val Ser Ala Ala Leu Gly Pro Ala Leu Ala Leu Phe Val
 145 150 155 160

Leu Gly Thr Phe Asp Tyr Asp Met Leu Phe Ile Val Val Leu Ala Thr
 165 170 175

Ser Val Ile Ser Leu Ile Ala Val Val Phe Met Tyr Phe Lys Thr Ser
 180 185 190

Asp Pro Glu Pro Ser Gly Glu Pro Ala Lys Phe Ser Phe Lys Ser Ile
 195 200 205

Met Asn Pro Lys Ile Ile Pro Ile Gly Ile Phe Ile Leu Leu Ile Cys
 210 215 220

<400> 39																	
ttttgaaccg	aagactatga	ctagacattc	ggacaatagt	aagatgtgag	ctgaaactca												60
gtttccatcc				ttattcaacc	tggaaggtag	ataccgcacc	atg	aag	aca	atc	att						115
							Met	Lys	Thr	Ile	Ile						
							1					5					
act	ggc	gtt	gat	tca	agc	cag	act	gcg	ctt	gcc	gca	gca	gag	aag	gct		163
Thr	Gly	Val	Asp	Ser	Ser	Gln	Thr	Ala	Leu	Ala	Ala	Ala	Glu	Lys	Ala		
				10					15					20			
gcc	gag	ctc	gcg	gcc	agc	ttt	gac	gca	gaa	ctt	tac	gta	ttt	tct	gcg		211
Ala	Glu	Leu	Ala	Ala	Ser	Phe	Asp	Ala	Glu	Leu	Tyr	Val	Phe	Ser	Ala		
				25					30					35			
tac	agc	atc	agc	tct	gtt	gta	gcg	atg	cag	acc	gct	aag	agc	gga	aac		259

Tyr Ser Ile Ser Ser Val Val Ala Met Gln Thr Ala Lys Ser Gly Asn
 40 45 50
 atg gca gtt aag act tcc gat gct tac cag cgt ctg gcc gat ggt cag 307
 Met Ala Val Lys Thr Ser Asp Ala Tyr Gln Arg Leu Ala Asp Gly Gln
 55 60 65
 gct gca gct gct cag gaa gct gca gaa tct gtg gct gct att ttg cgc 355
 Ala Ala Ala Ala Gln Glu Ala Ala Glu Ser Val Ala Ala Ile Leu Arg
 70 75 80 85
 aac tct tgg cca aca ctc cag gtc aag gcg att gct gtt gag gga cag 403
 Asn Ser Trp Pro Thr Leu Gln Val Lys Ala Ile Ala Val Glu Gly Gln
 90 95 100
 cct gct gaa gtt ttg gtt cag cag gcg gag cac ctc aat gct gat gca 451
 Pro Ala Glu Val Leu Val Gln Gln Ala Glu His Leu Asn Ala Asp Ala
 105 110 115
 att gtt gtg ggg aac aag aag gcc cag ggc ttg caa cgc att ctc gga 499
 Ile Val Val Gly Asn Lys Lys Ala Gln Gly Leu Gln Arg Ile Leu Gly
 120 125 130
 agc atc tcc cgt aat gtc gcg gca gca gct aac tgc gat ctc tac atc 547
 Ser Ile Ser Arg Asn Val Ala Ala Ala Ala Asn Cys Asp Leu Tyr Ile
 135 140 145
 gtg aac acc acg agg gat taatacagg gattaattgc taaaaggagg 595
 Val Asn Thr Thr Arg Asp
 150 155

<210> 40

<211> 155

<212> PRT

<213> Corynebacterium glutamicum

<400> 40

Met Lys Thr Ile Ile Thr Gly Val Asp Ser Ser Gln Thr Ala Leu Ala
 1 5 10 15
 Ala Ala Glu Lys Ala Ala Glu Leu Ala Ala Ser Phe Asp Ala Glu Leu
 20 25 30
 Tyr Val Phe Ser Ala Tyr Ser Ile Ser Ser Val Val Ala Met Gln Thr
 35 40 45
 Ala Lys Ser Gly Asn Met Ala Val Lys Thr Ser Asp Ala Tyr Gln Arg
 50 55 60
 Leu Ala Asp Gly Gln Ala Ala Ala Ala Gln Glu Ala Ala Glu Ser Val
 65 70 75 80
 Ala Ala Ile Leu Arg Asn Ser Trp Pro Thr Leu Gln Val Lys Ala Ile
 85 90 95
 Ala Val Glu Gly Gln Pro Ala Glu Val Leu Val Gln Gln Ala Glu His
 100 105 110
 Leu Asn Ala Asp Ala Ile Val Val Gly Asn Lys Lys Ala Gln Gly Leu
 115 120 125
 Gln Arg Ile Leu Gly Ser Ile Ser Arg Asn Val Ala Ala Ala Ala Asn

130 135 140

Cys Asp Leu Tyr Ile Val Asn Thr Thr Arg Asp
145 150 155

<210> 41
<211> 1579
<212> DNA
<213> *Corynebacterium glutamicum*

<220>
<221> CDS
<222> (101)..(1549)
<223> RXA03824

<400> 41
taaattttgt ggcaactcccc acattttctat caatctatag aaagtatgac ttaaagtcga 60

ttttgcaagt ttctatagat tgatagaaaa gggagtttag atg tct tac aca tct 115
Met Ser Tyr Thr Ser
1 5

ttt aaa ggc gat gat aaa gcc ctc atc ggc ata gtt tta tca gtt ctc 163
Phe Lys Gly Asp Asp Lys Ala Leu Ile Gly Ile Val Leu Ser Val Leu
10 15 20

aca ttt tgg ctt ttt gct cag tca acc cta aat atc ggc cca gat atg 211
Thr Phe Trp Leu Phe Ala Gln Ser Thr Leu Asn Ile Gly Pro Asp Met
25 30 35

gca act gat tta ggg atg agc gat ggc acc atg aac ata gct gtc gtg 259
Ala Thr Asp Leu Gly Met Ser Asp Gly Thr Met Asn Ile Ala Val Val
40 45 50

gcc gcc gcg tta ttc tgt gga aca ttt atc gtc gca gcc ggc ggc atc 307
Ala Ala Ala Leu Phe Cys Gly Thr Phe Ile Val Ala Ala Gly Gly Ile
55 60 65

gca gat gtc ttt ggc cga gta cga atc atg atg att ggc aac atc ctt 355
Ala Asp Val Phe Gly Arg Val Arg Ile Met Met Ile Gly Asn Ile Leu
70 75 80 85

aac atc ctg gga tct ctc ctc atc gcc acg gca acg act tct tta gcc 403
Asn Ile Leu Gly Ser Leu Leu Ile Ala Thr Ala Thr Thr Ser Leu Ala
90 95 100

acc caa atg gtg atc acc ggc cga gtt ctc caa gga ctg gca gca gcg 451
Thr Gln Met Val Ile Thr Gly Arg Val Leu Gln Gly Leu Ala Ala Ala
105 110 115

gcc atc atg tct gca tcc cta gca tta gtt aag aca tat tgg tta ggt 499
Ala Ile Met Ser Ala Ser Leu Ala Leu Val Lys Thr Tyr Trp Leu Gly
120 125 130

act gac cgc caa cga gca gtc tcc att tgg tcc att ggt tca tgg ggt 547
Thr Asp Arg Gln Arg Ala Val Ser Ile Trp Ser Ile Gly Ser Trp Gly
135 140 145

ggc acc gga ttc tgc gcg ctt ttc gcg ggt ctt gtt gta gca agc ccc 595
Gly Thr Gly Phe Cys Ala Leu Phe Ala Gly Leu Val Val Ala Ser Pro
150 155 160 165

ttt ggt tgg aga gga atc ttc gcc ctc tgc gcg atc gtc tcc atc gtt 643

Phe	Gly	Trp	Arg	Gly	Ile	Phe	Ala	Leu	Cys	Ala	Ile	Val	Ser	Ile	Val	
				170					175					180		
gct	att	gcc	ctt	acc	cgc	cac	atc	ccg	gaa	tcc	cgt	ccg	gct	caa	tcc	691
Ala	Ile	Ala	Leu	Thr	Arg	His	Ile	Pro	Glu	Ser	Arg	Pro	Ala	Gln	Ser	
			185					190					195			
att	ggc	atg	cat	ttg	gat	tgg	agt	ggc	atc	atc	gtt	ctt	gcc	ctc	agt	739
Ile	Gly	Met	His	Leu	Asp	Trp	Ser	Gly	Ile	Ile	Val	Leu	Ala	Leu	Ser	
		200					205					210				
gtt	cta	tct	ctt	gaa	ttg	ttt	att	acc	caa	ggt	gaa	tca	ctt	ggc	tgg	787
Val	Leu	Ser	Leu	Glu	Leu	Phe	Ile	Thr	Gln	Gly	Glu	Ser	Leu	Gly	Trp	
	215					220					225					
acg	cac	tgg	atg	acc	tgg	act	ctc	ctt	gcc	gtt	tct	ttg	aca	ttt	ctt	835
Thr	His	Trp	Met	Thr	Trp	Thr	Leu	Leu	Ala	Val	Ser	Leu	Thr	Phe	Leu	
230					235					240					245	
gca	gtt	ttc	gtc	ttc	att	gaa	cgc	atc	gcc	agc	tgg	cca	gtt	ctc	gac	883
Ala	Val	Phe	Val	Phe	Ile	Glu	Arg	Ile	Ala	Ser	Trp	Pro	Val	Leu	Asp	
				250					255					260		
ttc	aac	ctt	ttc	aaa	gac	cac	gcc	ttc	agc	ggt	gcg	acc	atc	acc	aac	931
Phe	Asn	Leu	Phe	Lys	Asp	His	Ala	Phe	Ser	Gly	Ala	Thr	Ile	Thr	Asn	
			265					270					275			
ttc	att	atg	agc	gct	act	ggc	gga	gta	gtt	gcc	gtt	gtc	atg	tgg	gtt	979
Phe	Ile	Met	Ser	Ala	Thr	Gly	Gly	Val	Val	Ala	Val	Val	Met	Trp	Val	
		280					285					290				
cag	caa	atg	gga	tgg	ggt	gtc	tcc	cca	aca	atc	tcg	gga	ctc	acc	agc	1027
Gln	Gln	Met	Gly	Trp	Gly	Val	Ser	Pro	Thr	Ile	Ser	Gly	Leu	Thr	Ser	
	295					300					305					
atc	ggc	ttc	gca	gcc	tgt	gtc	atc	ctt	ttc	att	cga	gtt	gga	gaa	aag	1075
Ile	Gly	Phe	Ala	Ala	Cys	Val	Ile	Leu	Phe	Ile	Arg	Val	Gly	Glu	Lys	
310					315					320					325	
gcc	atg	cag	aaa	gtt	ggc	gcc	cga	gca	gtg	atc	atc	acc	gct	ggc	atc	1123
Ala	Met	Gln	Lys	Val	Gly	Ala	Arg	Ala	Val	Ile	Ile	Thr	Ala	Gly	Ile	
				330					335					340		
ttg	gta	gcg	acc	gcg	acc	gcc	ctc	cta	atg	atc	acc	gcg	gtc	agc	gag	1171
Leu	Val	Ala	Thr	Ala	Thr	Ala	Leu	Leu	Met	Ile	Thr	Ala	Val	Ser	Glu	
			345					350					355			
tca	acg	tac	atc	gtc	atc	tcc	ctc	gcc	ggc	ttc	tcc	ctt	tat	ggc	ctt	1219
Ser	Thr	Tyr	Ile	Val	Ile	Ser	Leu	Ala	Gly	Phe	Ser	Leu	Tyr	Gly	Leu	
		360					365					370				
ggc	ctc	gga	ctc	ttc	gcc	acc	cca	gtc	acc	gat	act	gcg	ctt	gga	aca	1267
Gly	Leu	Gly	Leu	Phe	Ala	Thr	Pro	Val	Thr	Asp	Thr	Ala	Leu	Gly	Thr	
	375					380					385					
ctt	ccc	aaa	gac	cgt	acc	ggc	gct	ggt	gca	ggt	gta	ttc	aag	atg	tcc	1315
Leu	Pro	Lys	Asp	Arg	Thr	Gly	Ala	Gly	Ala	Gly	Val	Phe	Lys	Met	Ser	
390					395					400					405	
tct	tcc	ctc	ggc	gca	gca	ctc	ggc	atc	gca	atc	tcc	act	tca	gtg	ttc	1363
Ser	Ser	Leu	Gly	Ala	Ala	Leu	Gly	Ile	Ala	Ile	Ser	Thr	Ser	Val	Phe	
				410					415					420		
ctc	gca	ctt	cgc	gac	ggc	acc	tcc	atc	aac	tcc	gac	gtc	gca	ctc	gcc	1411

Leu Ala Leu Arg Asp Gly Thr Ser Ile Asn Ser Asp Val Ala Leu Ala
 425 430 435
 gga aca gtt tca ctt ggc atc aac gtt gta ttc gca gca aca gcc acc 1459
 Gly Thr Val Ser Leu Gly Ile Asn Val Val Phe Ala Ala Thr Ala Thr
 440 445 450
 atc acc gca gca gtc ctt att cca aaa gcc gct ggc aaa gtc tca caa 1507
 Ile Thr Ala Ala Val Leu Ile Pro Lys Ala Ala Gly Lys Val Ser Gln
 455 460 465
 acc agc atc acc ctt cct gag cca gct atc gct gta aaa atc 1549
 Thr Ser Ile Thr Leu Pro Glu Pro Ala Ile Ala Val Lys Ile
 470 475 480
 taaaacttca ccaggacaga taaagctcgt 1579

<210> 42

<211> 483

<212> PRT

<213> Corynebacterium glutamicum

<400> 42

Met Ser Tyr Thr Ser Phe Lys Gly Asp Asp Lys Ala Leu Ile Gly Ile
 1 5 10 15
 Val Leu Ser Val Leu Thr Phe Trp Leu Phe Ala Gln Ser Thr Leu Asn
 20 25 30
 Ile Gly Pro Asp Met Ala Thr Asp Leu Gly Met Ser Asp Gly Thr Met
 35 40 45
 Asn Ile Ala Val Val Ala Ala Ala Leu Phe Cys Gly Thr Phe Ile Val
 50 55 60
 Ala Ala Gly Gly Ile Ala Asp Val Phe Gly Arg Val Arg Ile Met Met
 65 70 75 80
 Ile Gly Asn Ile Leu Asn Ile Leu Gly Ser Leu Leu Ile Ala Thr Ala
 85 90 95
 Thr Thr Ser Leu Ala Thr Gln Met Val Ile Thr Gly Arg Val Leu Gln
 100 105 110
 Gly Leu Ala Ala Ala Ala Ile Met Ser Ala Ser Leu Ala Leu Val Lys
 115 120 125
 Thr Tyr Trp Leu Gly Thr Asp Arg Gln Arg Ala Val Ser Ile Trp Ser
 130 135 140
 Ile Gly Ser Trp Gly Gly Thr Gly Phe Cys Ala Leu Phe Ala Gly Leu
 145 150 155 160
 Val Val Ala Ser Pro Phe Gly Trp Arg Gly Ile Phe Ala Leu Cys Ala
 165 170 175
 Ile Val Ser Ile Val Ala Ile Ala Leu Thr Arg His Ile Pro Glu Ser
 180 185 190
 Arg Pro Ala Gln Ser Ile Gly Met His Leu Asp Trp Ser Gly Ile Ile
 195 200 205
 Val Leu Ala Leu Ser Val Leu Ser Leu Glu Leu Phe Ile Thr Gln Gly

210	215	220
Glu Ser Leu Gly Trp Thr His Trp Met Thr Trp Thr Leu Leu Ala Val 225 230 235 240		
Ser Leu Thr Phe Leu Ala Val Phe Val Phe Ile Glu Arg Ile Ala Ser 245 250 255		
Trp Pro Val Leu Asp Phe Asn Leu Phe Lys Asp His Ala Phe Ser Gly 260 265 270		
Ala Thr Ile Thr Asn Phe Ile Met Ser Ala Thr Gly Gly Val Val Ala 275 280 285		
Val Val Met Trp Val Gln Gln Met Gly Trp Gly Val Ser Pro Thr Ile 290 295 300		
Ser Gly Leu Thr Ser Ile Gly Phe Ala Ala Cys Val Ile Leu Phe Ile 305 310 315 320		
Arg Val Gly Glu Lys Ala Met Gln Lys Val Gly Ala Arg Ala Val Ile 325 330 335		
Ile Thr Ala Gly Ile Leu Val Ala Thr Ala Thr Ala Leu Leu Met Ile 340 345 350		
Thr Ala Val Ser Glu Ser Thr Tyr Ile Val Ile Ser Leu Ala Gly Phe 355 360 365		
Ser Leu Tyr Gly Leu Gly Leu Gly Leu Phe Ala Thr Pro Val Thr Asp 370 375 380		
Thr Ala Leu Gly Thr Leu Pro Lys Asp Arg Thr Gly Ala Gly Ala Gly 385 390 395 400		
Val Phe Lys Met Ser Ser Ser Leu Gly Ala Ala Leu Gly Ile Ala Ile 405 410 415		
Ser Thr Ser Val Phe Leu Ala Leu Arg Asp Gly Thr Ser Ile Asn Ser 420 425 430		
Asp Val Ala Leu Ala Gly Thr Val Ser Leu Gly Ile Asn Val Val Phe 435 440 445		
Ala Ala Thr Ala Thr Ile Thr Ala Ala Val Leu Ile Pro Lys Ala Ala 450 455 460		
Gly Lys Val Ser Gln Thr Ser Ile Thr Leu Pro Glu Pro Ala Ile Ala 465 470 475 480		
Val Lys Ile		

<210> 43

<211> 895

<212> DNA

<213> Corynebacterium glutamicum

<220>

<221> CDS

<222> (101)..(865)

<223> RXA06014

<400> 43

tcgccaaatg ttcaagagct tgaaggaaaa attcctgaca ttgcctgatc acatccagat 60

cttcacctggt catgggtccg gttccgcgtg tggcaaagcc ttg ggt tcg gtt cct 115
 Leu Gly Ser Val Pro
 1 5

tca aca aca ctt gga tat gaa cgt caa ttt gcg tgg tgg gga aag tat 163
 Ser Thr Thr Leu Gly Tyr Glu Arg Gln Phe Ala Trp Trp Gly Lys Tyr
 10 15 20

ctg gag gca gat gat gaa caa gga ttc att gat gag ctt ctg gaa ggc 211
 Leu Glu Ala Asp Asp Glu Gln Gly Phe Ile Asp Glu Leu Leu Glu Gly
 25 30 35

caa cct gat gca cct gca tac ttc ggc agg atg aag agg caa aat agg 259
 Gln Pro Asp Ala Pro Ala Tyr Phe Gly Arg Met Lys Arg Gln Asn Arg
 40 45 50

caa ggg ccc gca att atg ggc gct cgc gag ctg ttg cca cag ctg gaa 307
 Gln Gly Pro Ala Ile Met Gly Ala Arg Glu Leu Leu Pro Gln Leu Glu
 55 60 65

gct tct gat ctg cac gac gtc att gtt gtt gat acc cgc tca gcc gat 355
 Ala Ser Asp Leu His Asp Val Ile Val Val Asp Thr Arg Ser Ala Asp
 70 75 80 85

gaa gtt cac cag ggc act gta gct ggt gca gtg aat att cct gcg ggc 403
 Glu Val His Gln Gly Thr Val Ala Gly Ala Val Asn Ile Pro Ala Gly
 90 95 100

aat tcg atg gcg aaa ttt ggc tcg tgg acc gtt gat ccc gag aag gat 451
 Asn Ser Met Ala Lys Phe Gly Ser Trp Thr Val Asp Pro Glu Lys Asp
 105 110 115

tcc cga gct ttg gtt ctg ctc gcg gca agc caa att ggt gcc atg gag 499
 Ser Arg Ala Leu Val Leu Leu Ala Ala Ser Gln Ile Gly Ala Met Glu
 120 125 130

atg tgg gac cac atg gtt cgc gtg gga atc gat aat gtt gct ggt ttt 547
 Met Trp Asp His Met Val Arg Val Gly Ile Asp Asn Val Ala Gly Phe
 135 140 145

atc acc aac ttt gat ggg gtg gac cta gtt gca ccg caa act gtg tcc 595
 Ile Thr Asn Phe Asp Gly Val Asp Leu Val Ala Pro Gln Thr Val Ser
 150 155 160 165

cca gat cag ctg gat gaa ttg gaa tac gat cta ctt ctt gat gtc cgc 643
 Pro Asp Gln Leu Asp Glu Leu Glu Tyr Asp Leu Leu Leu Asp Val Arg
 170 175 180

aac cgc agt gaa gtc gaa gaa ggc tac atc cca gga gca ctc cat att 691
 Asn Arg Ser Glu Val Glu Glu Gly Tyr Ile Pro Gly Ala Leu His Ile
 185 190 195

aat ggt gca tcc gtg ctg tgg aat ctg gag aaa ctg cca cgt gac gga 739
 Asn Gly Ala Ser Val Leu Trp Asn Leu Glu Lys Leu Pro Arg Asp Gly
 200 205 210

aag atc gtg agc tac tgc aag agt gga aca cgc agc tca atc gcc gca 787
 Lys Ile Val Ser Tyr Cys Lys Ser Gly Thr Arg Ser Ser Ile Ala Ala
 215 220 225

agc acc ctg cgt aat gct ggt ttt gat gtg gtg gaa ctt caa gga tcc 835

Ser Thr Leu Arg Asn Ala Gly Phe Asp Val Val Glu Leu Gln Gly Ser
 230 235 240 245
 tat gac aac tgg gtc cgg cac aac gca caa taaacaatag taaaaggaac 885
 Tyr Asp Asn Trp Val Arg His Asn Ala Gln
 250 255
 cctcacggat 895
 <210> 44
 <211> 255
 <212> PRT
 <213> Corynebacterium glutamicum
 <400> 44
 Leu Gly Ser Val Pro Ser Thr Thr Leu Gly Tyr Glu Arg Gln Phe Ala
 1 5 10 15
 Trp Trp Gly Lys Tyr Leu Glu Ala Asp Asp Glu Gln Gly Phe Ile Asp
 20 25 30
 Glu Leu Leu Glu Gly Gln Pro Asp Ala Pro Ala Tyr Phe Gly Arg Met
 35 40 45
 Lys Arg Gln Asn Arg Gln Gly Pro Ala Ile Met Gly Ala Arg Glu Leu
 50 55 60
 Leu Pro Gln Leu Glu Ala Ser Asp Leu His Asp Val Ile Val Val Asp
 65 70 75 80
 Thr Arg Ser Ala Asp Glu Val His Gln Gly Thr Val Ala Gly Ala Val
 85 90 95
 Asn Ile Pro Ala Gly Asn Ser Met Ala Lys Phe Gly Ser Trp Thr Val
 100 105 110
 Asp Pro Glu Lys Asp Ser Arg Ala Leu Val Leu Leu Ala Ala Ser Gln
 115 120 125
 Ile Gly Ala Met Glu Met Trp Asp His Met Val Arg Val Gly Ile Asp
 130 135 140
 Asn Val Ala Gly Phe Ile Thr Asn Phe Asp Gly Val Asp Leu Val Ala
 145 150 155 160
 Pro Gln Thr Val Ser Pro Asp Gln Leu Asp Glu Leu Glu Tyr Asp Leu
 165 170 175
 Leu Leu Asp Val Arg Asn Arg Ser Glu Val Glu Glu Gly Tyr Ile Pro
 180 185 190
 Gly Ala Leu His Ile Asn Gly Ala Ser Val Leu Trp Asn Leu Glu Lys
 195 200 205
 Leu Pro Arg Asp Gly Lys Ile Val Ser Tyr Cys Lys Ser Gly Thr Arg
 210 215 220
 Ser Ser Ile Ala Ala Ser Thr Leu Arg Asn Ala Gly Phe Asp Val Val
 225 230 235 240
 Glu Leu Gln Gly Ser Tyr Asp Asn Trp Val Arg His Asn Ala Gln
 245 250 255

<210> 45
 <211> 1647
 <212> DNA
 <213> *Corynebacterium glutamicum*

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(1647)
 <223> RXA07004

<400> 45

atg aca tca cag gtc aag ccg gac gac gaa cgt ccg gta aca aca att	48
Met Thr Ser Gln Val Lys Pro Asp Asp Glu Arg Pro Val Thr Thr Ile	
1 5 10 15	
tca aaa agt ggt gca cct tcg gcc cac acc tca gca cca tat ggt gca	96
Ser Lys Ser Gly Ala Pro Ser Ala His Thr Ser Ala Pro Tyr Gly Ala	
20 25 30	
gca gca act gaa gaa gct gtc gag gaa aaa acc aaa ggt cgc gtt gga	144
Ala Ala Thr Glu Glu Ala Val Glu Glu Lys Thr Lys Gly Arg Val Gly	
35 40 45	
ttt atc atc gca gcc ctc atg ttg gcg atg ctt ctt agc tcc ttg ggt	192
Phe Ile Ile Ala Ala Leu Met Leu Ala Met Leu Leu Ser Ser Leu Gly	
50 55 60	
cag acc att ttc ggt tct gcc ctg cca acg att gtt ggt gag ctt ggc	240
Gln Thr Ile Phe Gly Ser Ala Leu Pro Thr Ile Val Gly Glu Leu Gly	
65 70 75 80	
ggc gtt aac cac atg acc tgg gtg att acc gcc ttc ctc ttg ggc cag	288
Gly Val Asn His Met Thr Trp Val Ile Thr Ala Phe Leu Leu Gly Gln	
85 90 95	
acc att tca ttg cct att ttc ggc aag ttg ggt gac cag ttt ggt cgc	336
Thr Ile Ser Leu Pro Ile Phe Gly Lys Leu Gly Asp Gln Phe Gly Arg	
100 105 110	
aaa tac ctc ttc atg ttt gcc atc gca ctg ttc gtg gtg ggt tcc atc	384
Lys Tyr Leu Phe Met Phe Ala Ile Ala Leu Phe Val Val Gly Ser Ile	
115 120 125	
atc ggt gct ttg gct cag aac atg acc acc ttg att gtg gct cgt gca	432
Ile Gly Ala Leu Ala Gln Asn Met Thr Thr Leu Ile Val Ala Arg Ala	
130 135 140	
ctg cag ggt atc gcc ggt ggt ggc ttg atg att ctt tct cag gca att	480
Leu Gln Gly Ile Ala Gly Gly Gly Leu Met Ile Leu Ser Gln Ala Ile	
145 150 155 160	
acc gct gat gtc acc acc gcc cgt gag cgt gca aag tac atg ggc atc	528
Thr Ala Asp Val Thr Thr Ala Arg Glu Arg Ala Lys Tyr Met Gly Ile	
165 170 175	
atg ggt tcc gtt ttc gga ctg tcc tcc atc ctt ggc cca ttg ctt ggt	576
Met Gly Ser Val Phe Gly Leu Ser Ser Ile Leu Gly Pro Leu Leu Gly	
180 185 190	
ggc tgg ttc act gac ggt cca ggc tgg cgt tgg ggt ctg tgg ttg aac	624
Gly Trp Phe Thr Asp Gly Pro Gly Trp Arg Trp Gly Leu Trp Leu Asn	
195 200 205	
gtt cca atc ggc atc atc gca ctg gtt gct atc gct gtg ctg ctg aaa	672

Val	Pro	Ile	Gly	Ile	Ile	Ala	Leu	Val	Ala	Ile	Ala	Val	Leu	Leu	Lys	
210						215					220					
ctt	cca	gct	cgt	gaa	cgt	ggc	aag	gtc	tcc	gtt	gac	tgg	ttg	gga	agc	720
Leu	Pro	Ala	Arg	Glu	Arg	Gly	Lys	Val	Ser	Val	Asp	Trp	Leu	Gly	Ser	
225					230				235						240	
atc	ttc	atg	gct	atc	gcc	acc	acc	gca	ttt	gtc	ctc	gca	gtg	acc	tgg	768
Ile	Phe	Met	Ala	Ile	Ala	Thr	Thr	Ala	Phe	Val	Leu	Ala	Val	Thr	Trp	
				245				250						255		
ggg	ggc	aat	gaa	tat	gag	tgg	gca	tca	cca	atg	atc	atc	ggg	ttg	ttc	816
Gly	Gly	Asn	Glu	Tyr	Glu	Trp	Ala	Ser	Pro	Met	Ile	Ile	Gly	Leu	Phe	
		260					265						270			
atc	acg	aca	ttg	gtc	gct	gcg	ata	gtg	ttc	gtt	ttc	gtc	gaa	aag	cgt	864
Ile	Thr	Thr	Leu	Val	Ala	Ala	Ile	Val	Phe	Val	Phe	Val	Glu	Lys	Arg	
		275					280					285				
gct	gtt	gac	cca	ctg	gtc	ccc	atg	ggc	ctt	ttc	tcg	aac	cgc	aac	ttc	912
Ala	Val	Asp	Pro	Leu	Val	Pro	Met	Gly	Leu	Phe	Ser	Asn	Arg	Asn	Phe	
	290					295					300					
gtg	ctc	acc	gcc	gtc	gcc	ggg	atc	ggc	gta	ggc	ctg	ttt	atg	atg	ggc	960
Val	Leu	Thr	Ala	Val	Ala	Gly	Ile	Gly	Val	Gly	Leu	Phe	Met	Met	Gly	
305					310				315						320	
acc	atc	gcg	tac	atg	cct	acc	tac	ctg	cag	atg	gtt	cat	ggg	ctg	aac	1008
Thr	Ile	Ala	Tyr	Met	Pro	Thr	Tyr	Leu	Gln	Met	Val	His	Gly	Leu	Asn	
				325				330						335		
cca	acg	caa	gct	ggg	ctg	atg	ctg	atc	cca	atg	atg	atc	ggc	ctg	att	1056
Pro	Thr	Gln	Ala	Gly	Leu	Met	Leu	Ile	Pro	Met	Met	Ile	Gly	Leu	Ile	
			340					345					350			
ggg	aca	tcc	act	gtg	gtg	ggc	aac	atc	gtg	tcc	aag	act	ggc	aag	tac	1104
Gly	Thr	Ser	Thr	Val	Val	Gly	Asn	Ile	Val	Ser	Lys	Thr	Gly	Lys	Tyr	
		355					360					365				
aag	tgg	tac	cca	ttc	atc	ggc	atg	ctc	atc	atg	gtc	ctt	gcc	cta	gta	1152
Lys	Trp	Tyr	Pro	Phe	Ile	Gly	Met	Leu	Ile	Met	Val	Leu	Ala	Leu	Val	
	370					375					380					
ctg	cta	tcg	acg	ctg	aca	cct	tcg	gca	agc	ttg	gct	ctc	att	gga	ctg	1200
Leu	Leu	Ser	Thr	Leu	Thr	Pro	Ser	Ala	Ser	Leu	Ala	Leu	Ile	Gly	Leu	
385					390					395					400	
tac	ttc	ttc	gtc	ttc	gga	ttc	ggc	ctg	ggc	tgt	gca	atg	cag	att	ttg	1248
Tyr	Phe	Phe	Val	Phe	Gly	Phe	Gly	Leu	Gly	Cys	Ala	Met	Gln	Ile	Leu	
				405				410					415			
gtt	ctc	atc	gtg	cag	aac	tcc	ttc	cca	atc	acc	atg	gtt	ggc	acc	gcg	1296
Val	Leu	Ile	Val	Gln	Asn	Ser	Phe	Pro	Ile	Thr	Met	Val	Gly	Thr	Ala	
			420					425					430			
acc	ggg	tcc	aac	aac	ttc	ttc	cgc	caa	atc	ggg	gga	gca	gta	ggg	tcc	1344
Thr	Gly	Ser	Asn	Asn	Phe	Phe	Arg	Gln	Ile	Gly	Gly	Ala	Val	Gly	Ser	
		435					440					445				
gca	ctg	atc	ggg	ggc	ctg	ttt	atc	tcc	aac	ctg	tcc	gac	cga	ttc	acc	1392
Ala	Leu	Ile	Gly	Gly	Leu	Phe	Ile	Ser	Asn	Leu	Ser	Asp	Arg	Phe	Thr	
	450					455					460					
gaa	aac	gtc	ccc	gca	gca	gtg	gct	tcc	atg	ggg	gaa	gaa	ggc	gca	caa	1440

Glu	Asn	Val	Pro	Ala	Ala	Val	Ala	Ser	Met	Gly	Glu	Glu	Gly	Ala	Gln	
465					470					475					480	
tac	gcc	tca	gca	atg	tcc	gat	ttc	tcc	ggg	gca	tcc	aac	ctc	act	cca	1488
Tyr	Ala	Ser	Ala	Met	Ser	Asp	Phe	Ser	Gly	Ala	Ser	Asn	Leu	Thr	Pro	
				485					490					495		
cac	ctt	gtt	gaa	tca	ctt	cca	caa	gca	ctc	cgt	gaa	gca	att	caa	ctt	1536
His	Leu	Val	Glu	Ser	Leu	Pro	Gln	Ala	Leu	Arg	Glu	Ala	Ile	Gln	Leu	
			500					505					510			
tct	tac	aac	gac	gcc	ctg	aca	cca	atc	ttc	ttg	gcg	ctc	acc	ccg	atc	1584
Ser	Tyr	Asn	Asp	Ala	Leu	Thr	Pro	Ile	Phe	Leu	Ala	Leu	Thr	Pro	Ile	
		515					520					525				
gca	gta	gtc	gcc	gcg	atc	ctc	ctc	ttt	ttc	atc	cgt	gaa	gat	cac	ctc	1632
Ala	Val	Val	Ala	Ala	Ile	Leu	Leu	Phe	Phe	Ile	Arg	Glu	Asp	His	Leu	
	530					535					540					
aag	gaa	acg	cac	gaa												1647
Lys	Glu	Thr	His	Glu												
545																

<210> 46

<211> 549

<212> PRT

<213> *Corynebacterium glutamicum*

<400> 46

Met	Thr	Ser	Gln	Val	Lys	Pro	Asp	Asp	Glu	Arg	Pro	Val	Thr	Thr	Ile	
1				5					10					15		
Ser	Lys	Ser	Gly	Ala	Pro	Ser	Ala	His	Thr	Ser	Ala	Pro	Tyr	Gly	Ala	
			20					25					30			
Ala	Ala	Thr	Glu	Glu	Ala	Val	Glu	Glu	Lys	Thr	Lys	Gly	Arg	Val	Gly	
		35					40					45				
Phe	Ile	Ile	Ala	Ala	Leu	Met	Leu	Ala	Met	Leu	Leu	Ser	Ser	Leu	Gly	
	50					55					60					
Gln	Thr	Ile	Phe	Gly	Ser	Ala	Leu	Pro	Thr	Ile	Val	Gly	Glu	Leu	Gly	
	65				70					75					80	
Gly	Val	Asn	His	Met	Thr	Trp	Val	Ile	Thr	Ala	Phe	Leu	Leu	Gly	Gln	
				85					90					95		
Thr	Ile	Ser	Leu	Pro	Ile	Phe	Gly	Lys	Leu	Gly	Asp	Gln	Phe	Gly	Arg	
			100					105					110			
Lys	Tyr	Leu	Phe	Met	Phe	Ala	Ile	Ala	Leu	Phe	Val	Val	Gly	Ser	Ile	
		115					120					125				
Ile	Gly	Ala	Leu	Ala	Gln	Asn	Met	Thr	Thr	Leu	Ile	Val	Ala	Arg	Ala	
	130					135					140					
Leu	Gln	Gly	Ile	Ala	Gly	Gly	Gly	Leu	Met	Ile	Leu	Ser	Gln	Ala	Ile	
145					150					155					160	
Thr	Ala	Asp	Val	Thr	Thr	Ala	Arg	Glu	Arg	Ala	Lys	Tyr	Met	Gly	Ile	
				165					170					175		

Met Gly Ser Val Phe Gly Leu Ser Ser Ile Leu Gly Pro Leu Leu Gly
 180 185 190
 Gly Trp Phe Thr Asp Gly Pro Gly Trp Arg Trp Gly Leu Trp Leu Asn
 195 200 205
 Val Pro Ile Gly Ile Ile Ala Leu Val Ala Ile Ala Val Leu Leu Lys
 210 215 220
 Leu Pro Ala Arg Glu Arg Gly Lys Val Ser Val Asp Trp Leu Gly Ser
 225 230 235 240
 Ile Phe Met Ala Ile Ala Thr Thr Ala Phe Val Leu Ala Val Thr Trp
 245 250 255
 Gly Gly Asn Glu Tyr Glu Trp Ala Ser Pro Met Ile Ile Gly Leu Phe
 260 265 270
 Ile Thr Thr Leu Val Ala Ala Ile Val Phe Val Phe Val Glu Lys Arg
 275 280 285
 Ala Val Asp Pro Leu Val Pro Met Gly Leu Phe Ser Asn Arg Asn Phe
 290 295 300
 Val Leu Thr Ala Val Ala Gly Ile Gly Val Gly Leu Phe Met Met Gly
 305 310 315 320
 Thr Ile Ala Tyr Met Pro Thr Tyr Leu Gln Met Val His Gly Leu Asn
 325 330 335
 Pro Thr Gln Ala Gly Leu Met Leu Ile Pro Met Met Ile Gly Leu Ile
 340 345 350
 Gly Thr Ser Thr Val Val Gly Asn Ile Val Ser Lys Thr Gly Lys Tyr
 355 360 365
 Lys Trp Tyr Pro Phe Ile Gly Met Leu Ile Met Val Leu Ala Leu Val
 370 375 380
 Leu Leu Ser Thr Leu Thr Pro Ser Ala Ser Leu Ala Leu Ile Gly Leu
 385 390 395 400
 Tyr Phe Phe Val Phe Gly Phe Gly Leu Gly Cys Ala Met Gln Ile Leu
 405 410 415
 Val Leu Ile Val Gln Asn Ser Phe Pro Ile Thr Met Val Gly Thr Ala
 420 425 430
 Thr Gly Ser Asn Asn Phe Phe Arg Gln Ile Gly Gly Ala Val Gly Ser
 435 440 445
 Ala Leu Ile Gly Gly Leu Phe Ile Ser Asn Leu Ser Asp Arg Phe Thr
 450 455 460
 Glu Asn Val Pro Ala Ala Val Ala Ser Met Gly Glu Glu Gly Ala Gln
 465 470 475 480
 Tyr Ala Ser Ala Met Ser Asp Phe Ser Gly Ala Ser Asn Leu Thr Pro
 485 490 495
 His Leu Val Glu Ser Leu Pro Gln Ala Leu Arg Glu Ala Ile Gln Leu
 500 505 510
 Ser Tyr Asn Asp Ala Leu Thr Pro Ile Phe Leu Ala Leu Thr Pro Ile

515

520

525

Ala Val Val Ala Ala Ile Leu Leu Phe Phe Ile Arg Glu Asp His Leu
530 535 540

Lys Glu Thr His Glu
545